Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf

- Rheinisches Landeskrankenhaus -

(Direktor: Prof. Dr. Kurt Heinrich)

Doppelblindstudie über ein neues Antidepressivum - WA 335 (Danitracen) verglichen mit Imipramin (1976 - 1977)

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Peter Donat

1978

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0021

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf
- Rheinisches Landeskrankenhaus -
(Direktor: Prof. Dr. Kurt Heinrich)

Doppelblindstudie über ein neues Antidepressivum - WA 335 (Danitracen) verglichen mit Imipramin (1976 - 1977)

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Peter Donat

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düssleodrf

Geed
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.:Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Haring

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Zimmermann

Frau Emilie Donat
gewidmet

I EINFÜHRUNG

1. Einleitung

Die Behandlung der Depression ist Domäne der Pharmakotherapie, deren Vorteile in der schnellen Wirkung (im Vergleich zur Psychotherapie), der relativen Gefahrlosigkeit der Anwendung, den für den Patienten wenig belastenden Eigenschaften, der einfachen Handhabung für den Arzt und in der Vielzahl an verschiedenen wirksamen Substanzen liegen. Von der allgemein üblichen Einteilung der Antidepressiva nach ihrer chemischen Struktur in tri- und tetrazyklische Substanzen weiche ich bewußt ab. Sie werden nach klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten in stark anticholinerge (Imipramintyp) und schwach anticholinerge Drogen unterteilt, da zur letzteren Gruppe nicht nur tetrazyklische Substanzen gehören, sondern auch Medikamente völlig anderer Struktur.

2. Antidepressiva

2.1. MAO-Hemmer sind nach Haase (6) sehr wirksame Therapeutika der gehemmten, nicht suicidalen endogenen und reaktiven Depression. Heinrich (8) beurteilt die Monoamin-oxydase-Hemmer zurückhaltender: Sie sind dynamisch nur monopolar (auf psychomotorische Hemmung und vitalen Tonusverlust) wirksam.

2.2. "Die dynamisch bipolare Wirksamkeit der trizyklischen Thymoleptika entspricht dagegen einer polyvalent antidepressiven Wirkung." (8,S.68) Neben der in der chemischen Struktur eines Thymoleptikums verankerten "Schwerpunktwirkung" (sedativ-anxiolytisch vrs antriebssteigernd) ist noch

eine "Dosisregel" (Heinrich) und eine "Phasenregel" (Heinrich) zu beachten. - Nachteile der stark anticholinergen Gruppe der Antidepressiva: Kardiotoxizität, Wirkungseintritt erst nach einer Latenz, starke Nebenwirkungen unangenehmer Art, manische Nachschwankungen, aktivierende Wirkung oft vordergründig und in Folge davon Selbstmord, Symptomprovokation. - Indikation: Unserer Meinung nach sollten sie nur noch als "Mittel zweiter Wahl" verwandt werden.

2.3. Schwach anticholinerge Thymoleptika stellen eine neue Generation dar. Zu ihr zählen auch die tetrazyklischen Thymoleptika, außerdem Nomifensin und Lofepramin. Bezüglich der guten Wirksamkeit unterscheiden sie sich nicht von der vorhergehenden Gruppe. Weitere Vorteile sind: geringe Kardiotoxizität, weniger - jedoch noch anticholinerge Nebenwirkungen. - Nachteile: Wirkungseintritt erst mit einer Latenz, manische Nachschwankungen, Symptomprovokation. - Präparateverzeichnis: Maprotilin (Ludiomil^{R}) und Mianserin (Tolvin^{R}), als überwiegend sedierend charakterisiert, WA 335-BS (Danitracen) mit ausgeglichenem Wirkprofil.

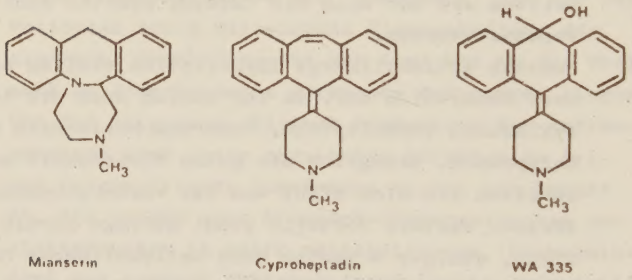
II WA 335-BS (DANITRACEN)

1. Biochemie und Pharmakologie

1.1. Struktur/Strukturvergleich

WA 335-BS ist ein Antrachinon-Derivat mit einer Methyl-4-piperidylen-Seitenkette (3). Auf Grund seines tetrazyklischen Grundgerüstes ist ein Vergleich mit Substanzen ähnlicher Struktur von Interesse. Es ähnelt dem Serotonin-Antagonisten

Cyproheptadin (17), weniger dem neuen Antidepressivum Mianserin (Tolvin^{R}) (17), bei dem ebenfalls antiserotonerge Eigenschaften nachgewiesen wurden (22).



Mianserin Cyproheptadin WA 335

1.2. Tierexperimentelle Ergebnisse

Engelhard (4), Kähling (10) und Maj et al.(13, 14) führten tierexperimentelle Untersuchungen durch. An Wirkungen der Substanz WA 335 waren nachweisbar:

1.2.1. Pharmakokinetik

1. Sehr gute orale Resorption (4,S.1); es besteht kein Unterschied zwischen der oralen und der parenteralen ED_{50} (4,S.17). Eine schnelle und vollständige intestinale Resorption weist Zimmermann (24,S.1) mit C_{14}- markiertem WA 335 bei Ratten und Hunden nach. Der maximale Blutspiegel war nach 1-2 Stunden erreicht (24,S.1).
2. Die Halbwertszeit betrug 13 Stunden (24,S.1).
3. Verteilungsraum war der ganze Körper.

C_{14}- WA 335 passierte auch die Blut-Hirn-Schranke und war besonders konzentriert im Pinealkörper

des Thalamencephalons und der Hypophyse nachweisbar (24,S.1).

4. Stoffwechsel: der 5- HT (Serotonin) - Gehalt des Gehirns steigt, der 5- His - Gehalt nimmt ab. Ersterer Effekt ist wie bei Chlorimipramin, der zweite wie bei den anderen trizyklischen Antidepressiva (13,S.14).

5. WA 335 geht eine feste Bindung an Histamin- und Serotonin- Rezeptoren ein (4), hat aber nicht die für Antihistaminika charakteristische Struktur. Die Bindung ist so fest, daß sie über 3 Stunden nicht aus dem isolierten Organ auswaschbar ist (4,S.15).

6. Die Biotransformation findet an drei Punkten statt: das Keton und das N- Oxid werden oxidiert und die Methylgruppe wird abgespalten (24,S.3). Dünnschichtchromatographisch ließen sich aus dem Urin der Versuchstiere 6 - 15% unmetabolisierte Substanz und 7 - 8 speziesabhängige Metaboliten nachweisen (24,S.3).

1.2.2. Toxizität:

- akute Toxizität: Sie wurde nach oraler, intraperitonealer und intravenöser Gabe an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen als gering ermittelt (über Sedation zu tonisch-klonischen Krämpfen (4,S.33),(20)).
- subakute Toxizität: erst bei 1000- facher der beim Menschen zur Anwendung kommenden Dosis toxische Erscheinungen (Krämpfe, Kreislaufkollaps) (20)
- chronische Toxizität: sehr gering (20)

Ueberberg et al.(21) beobachteten hingegen an Hunden starke Intoxikationssymptome bei realtiv niedriger Dosierung. Direkte Zeichen einer Schädigung ließen sich in Lunge, Leber und anderen Organen jedoch nicht nachweisen.

1.2.3. Teratologie:

keinerlei Hinweise, selbst in hohen Dosen (20)

1.2.4. Pharmakologische Wirkungen:

Am auffallendsten und ausgeprägtesten waren die Histamin- und Serotonin- Effekte:

1. starke antihistamine Wirkung (4,S.15, 36): Der Histaminantagonismus wurde gegen verschiedene Substanzen, unter anderem Cyproheptadin, getestet. Gegen den Histamin - Bronchospasmus und das Histamin - Asthma beim Meerschweinchen war WA 335 bedeutend stärker wirksam als die Kontrollsubstanzen.

2. starke antiserotonine Wirkung (10,S.16),(4,S.21): Der Serotonin - Spasmus am isolierten Rattenuterus, der Serotonin - Bronchospasmus des Meerschweinchens, das Serotoninödem und der Serotonintoxizitäts - Test wurden anhaltend und stärker durch WA 335 beeinflußt als durch alle anderen Kontrollsubstanzen.

3. starke oberflächenanästhesierende Wirkung (4,S.41) (wie sie auch bei vielen Antihistaminika zu finden ist).

4. gute antiemetische Wirkung am Versuchstier Hund (4,S.2) (Charakteristikum der Neuroleptika der Promazin - Gruppe).

5. vermehrte Nahrungsaufnahme der Katzen bei gleicher Defäkation (10,S.9, 16) = appetitsteigernde Wirkung.

6. spasmolytische Effekte am isolierten Meerschweinchenileus (4,S.27).

7. Körpertemperatur - senkende Wirkung über fünf Stunden bei Ratten und Mäusen (wie Cyproheptadin) (4,S.13) (10,S.7) (13,S.11).

8. keine analgetische Wirkung (4,S.30) = Reduzierung einer Suchtgefahr!

9. speziesabhangige Kreislaufeffekte (Blutdruck steigernd und auch senkend, Herzfrequenz steigernd (4,S.28)).

10. Noradrenalin - potenzierende Wirkung (Blutdruck, Nickhautreaktion) (4,S.28, 29).
11. Die peripher anticholinerge Wirkung ist vom Prüfobjekt abhängig: im Tierversuch deutlich vorhanden, beim Menschen offen (4,S.25).
12a. schwach zentral cholinerge Wirkung (13),
12b. ausgeprägte zentral atropinartige Wirkung (4,S.1).
13. zentralnervöse Effekte nur in hoher Dosis (4).
14. unspezifisch kapillarabdichtende Wirkung (etwa wie Phenylbutazon) (4,S.28).
15. WA 335 erhöht die Reserpin - Hypothermie bei der Maus, nicht bei der Ratte (13,S.11),
16. kehrt die L-Dopa - Hypothermie nicht um (13, S.12),
17. kehrt auch die Apomorphin - Hypothermie nicht um (13,S.12),
18. hat keinen Einfluß auf die Reserpin - induzierte Ptose bei der Ratte (13,S.11),
19. hat im Tierversuch eine antikonvulsive Wirkung auf den Elektrokrampf, nicht auf den Pentetrazol- und Strychninkrampf (10,S.9),
20. die Reserpin - induzierte Katalepsie wird antagonisiert (14,S.5),
21. die Neuroleptika - induzierte Katalepsie wird ebenfalls antagonisiert (14,S.5).

1.2.5. Beeinflussung der Psychomotorik durch WA 335

1. Die Substanz führt im Tierversuch zu einer Verminderung der Spontanmotalität der Maus (aber keine Dosis - Wirkungs - Beziehung!) (13,S.10) (4,S.31),
2. die d-Amphetamin - Hypermotilität wird in hoher Dosierung (10,S.5) reduziert,
3. die durch L-5-Hydroxytryptophan[1] induzierte Hypermotilitätwird gesenkt (gegensätzlich zur Wirkung von Imipramin) (13,S.12),

---

[1] Vorstufe des Serotonins

4. der Haltereflex des Froschs wird nicht beeinflußt (Die Aufhebung des Haltereflexes ist gleichzusetzen mit einer Aktivierung der Serotonin - Rezeptoren) (13,S.13),
5. "Head - twitches" werden unterdrückt (gleichsetzbar mit einer Serotoninrezeptor - Blockade) (13,S.16),
6. Amphetamin - induzierte Stereotypien werden durch hohe Dosen gehemmt (13,S.10),
7a. muskelrelaxierende Wirkungen sind nur in hohen Dosen vorhanden (4,S.33),
7b. muskelrelaxierende Wirkungen sind schwach ausgeprägt (10,S.5),
8. der Barbituratschlaf wird potenziert (wie Cyproheptadin) (4,S.32) (10,S.6),
9. WA 335 wirkt am Tier anxiolytisch als Folge der Beeinflussungskette sedierend → konfliktmindernd → anxiolytisch (aber schwächer als Oxazepam) (10,S.14),
10. dekonditionierend (aber schwächer als Chlorpromazin) (10,S.14),
11. WA 335 führt zur Verhaltensänderung beim Totenkopfaffen: "lebhafter, schreckhafter, aggressiver, weniger ängstlich" bei hoher Dosierung; in niedriger Dosierung keine Veränderungen beobachtbar (14,S.7),
12. starke Aggressionshemmung bei männlichen Mäusen (10,S.13).

1.3. Wirkungscharakterisierung der Substanz:
Die verschiedenen Untersucher charakterisieren WA 335 BS an Hand der Tierversuche wie folgt und erwarten beim Menschen:

1.3.1. G.Engelhardt (4) :
(1) die NA - sensibilisierende Wirkung und die (2) anticholinerge Wirkung "bzw. die Kombination beider Wirkungen können als Eigenschaft aufgefaßt

werden, die für die antidepressive Wirkung eines eines Stoffes wesentlich sind. Auch Imipramin hat diese beiden Wirkungen." (4,S.42)

1.3.2. J.Kähling et al. (10):

(1) "Hemmung der Reserpinwirkung,
(2) Verstärkung der d-Amphetaminwirkung,
(3) zentrale anticholinerge Wirkung und
(4) mittlerer dämpfender Effekt weisen auf eine antidepressive Wirkung hin."

1.3.3. J.Maj et al. (13) (14):

(1) Der Synergismus zu Amphetamin (AM) ist laut Maj eine charakteristische Eigenschaft der Antidepressiva. WA 335 hat in niederen Dosen eine AM - synergistische Wirkung entsprechend dem Imipramin. In hohen Dosen tritt hingegen eine gegensätzliche Wirkung auf. Das aktivierende Thymoleptikum Desipramin zeigt hier keinen Effekt. - WA 335 hat nur einen schwachen Einfluß auf den Haltereflex des Frosches im Unterschied zu Imipramin. Die Unterdrückung dieses Reflexes erfolgt über Aktivierung von Serotoninrezeptoren. "Daraus kann man schließen, daß die antidepressive Wirkung zumindest auf die Serotoninneurone schwächer ist als die von Imipramin." (13,S.17)

(2) Trizyklische Antidepressiva verändern gewöhnlich den 5-HT - Hirnspiegel nicht, senken jedoch den von 5-Histidin. Chlorimipramin und WA 335 verringern den 5-HT - Verbrauch bzw. erhöhen den 5-HT - Spiegel. "Man kann also annehmen, daß die Wirkung von WA 335 der Wirkung von Chlorimipramin ähnlich ist." (13,S.18)

(3) Die pharmakologischen Experimente deuten jedoch auch auf eine Serotoninrezeptor - blockierende Wirkung hin. Maj vermutet, daß WA 335 sowohl einen prä- als auch einen postsynaptischen Angriffspunkt besitzt: präsynaptisch in Form einer Beein-

flussung der Membranpumpe der Serotoninneurone, postsynaptisch durch eine Blockierung der Serotoninrezeptoren. (13)

1.3.4. H.Hippius (9) faßt die wesentlichen Wirkungen von WA 335 wie folgt zusammen:
(1) Antiserotonin - Effekt,
(2) schwach cholinolytisch (aber anders als Atropin),
(3) zentraler antihistaminischer Effekt noch unklar,
(4) zentrale Wirkung ähnlich dem Cyproheptadin.

2. Klinische Untersuchungen

2.1. Human - Pharmakokinetik

1. Beim Menschen ermittelte Zimmer (24) bei oraler Gabe von 2 mg C_{14}- WA 335 einen maximalen Plasmaspiegel nach 4 Stunden.
2. Die Halbwertszeit der Elimination betrug 15 Stunden (24,S.2).
3. Die Ausscheidung erfolgte zu 70% über die Niere, der Rest im Faeces (24,S.2).

2.2. EEG - Untersuchungen wurden ebenfalls multizentrisch durchgeführt und führten zu folgenden Ergebnissen:

2.2.1. Im Spontan - EEG waren Zeichen der Vigilanzminderung sichtbar (10,S.18), ebenso eine starke Aktivierungshemmung der Formatio reticularis (Arousal - Reaktion) (10,S.19). Das Physostigmin/d-Amphetamin - Dauer - Arousal wurde bereits in niederen Dosen stark gehemmt (10,S.20). Saletu (18) beobachtete
(1) eine Zunahme langsamer Wellen,
(2) eine Abnahme von α- Wellen
(3) und eine dosisabhängige Zunahme von "fast activities", die typisch für Thaymoleptika ist.

2.2.2. Brosteanu und Floru (2) untersuchten an 10 mit

WA 335 und 10 mit Imipramin behandelten Patienten die visuell evozierten Potentiale (VEP). Sie erhielten typisch antidepressive VEP - Profile (verglichen mit denen von Saletu und Itil). Sie ähnelten denen von Amitriptyline sehr und zeigten eine deutliche sedative Wirkung von WA 335, weniger klar war eine aktivierende Wirkung (verglichen mit Imipramin) ersichtlich:
3 mg/die WA 335 führten zu einer Latenzabnahme im Frühbereich und einer Latenzzunahme im Mittel- und Spätbereich. Die höhere Latenzzunahme im mittleren Bereich ist als eine sedierende Komponente, die mehr als die stimmungsaufhellende ersichtlich ist, zu deuten.
Unter 6 mg/die WA 335 zeigte sich eine stärker ausgeprägte Latenzabnahme der frühen Komponenten, bei allgemeiner Amplitudenreduktion, gleichzeitig mit einer Latenzzunahme im späten Potentialbereich und eine Amplitudenabnahme im selben Bereich, was auf eine gleichzeitig hemmende Wirkung hinweist.

2.3. Mit psychometrischen Tests ließ sich eine dosisabhängige Abnahme der Aufmerksamkeit und psychomotorischen Aktivität nachweisen. "Die einzige nennenswerte Nebenwirkung nach Danitracen - Gabe (bei einer Dosis von 1 mg) war eine über 8 Stunden anhaltende Müdigkeit." (18,S.11)

3. Andere Studien über WA 335
Neben der Studie in der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf/LKH Rheinland, Düsseldorf, liefen weitere klinische Untersuchungen mit WA 335:

3.1. Matussek, N et al.(15) testeten WA 335 in einer Multicenter - Doppelblindstudie gegen Amitriptylin, ein primär sedierendes Thymoleptikum.

116 Depressive verschiedener Nosologie erhielten 20 Tage lang 3 x 1 mg/die WA 335 bzw. 3 x 50 mg/die Amitriptylin. - Eine 50%ige Abnahme des Hamilton-scores erreichten unter WA 335 67,7% der Patienten, unter Amitriptylin 66,7%; beim Befindlichkeits-score (Zerssen) waren es unter WA 335 57%, unter Amitriptylin 51%. - Bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten. - Die klinisch-chemischen Laborbefunde zeigten keine patholo-gischen Abweichungen. - WA 335 hat laut Matussek zu Beginn der Therapie einen sedierenden Effekt bei einer Dosis von 3 x 1 mg/die, gleich dem von Amitriptylin. Es ist "in dieser Dosierung auch bei schweren Depressionen wirksam." (15)
Kaumeier (11) wie auch Matussek (15) vermerken den schnellen Abfall des Depressionswertes im Hamilton-Test während der ersten Tage sowohl unter WA 335 als auch unter Amitriptylin ohne schlüssige Er-klärung. Die Latenzphase beträgt nach Wellhöner (23) eine Woche, nach Mutschler (16) bis zu zwei Wochen.

3.2. Floru et al.(5) testeten WA 335 in einer Multi-center - Doppelblindstudie gegen Imipramin.
118 Patienten mit endogener, involutiver und reaktiver Depression wurden 28 Tage mit 3 x 1 bis 3 x 2 mg WA 335 bzw. 3 x 50 bis 3 x 100 mg Imipra-min pro Tag therapiert.
1. In der Gesamtuntersuchung fielen sowohl unter WA 335 als auch unter Imipramin der Hamilton- und der BS/BS' - Score sehr hoch signifikant ($p < 0,001$) ab. - Bezüglich der Nebenwirkungen er-gaben sich zwischen den beiden Medikamenten keine signifikanten Unterschiede, außer Blutdruckver-änderungen: Unter WA 335 war der Abfall von RR systolisch nicht signifikant, der Abfall von

RR diastolisch lag auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ (Imipramin: RR syst $p < 0,01$, RR diast $p < 0,01$). Beim Vergleich der Medikamente ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des RR syst von $p < 0,05$.

2. Die Gruppe der endogenen Depressionen ergab im Hamilton- und im BS/BS' - Test bei beiden Medikamenten einen sehr hoch signifikanten ($p < 0,001$) Scoreabfall. Die beiden Tests korrelierten untereinander unter WA 335 - Therapie mit $p < 0,001$ und unter Imipramin mit $p < 0,01$.

3. Involutive Depression: Diese Stichprobe war klein (24 Patienten) und inhomogen bezüglich der Verteilung auf die beiden Medikamente: 16 Patienten erhielten WA 335, 8 Imipramin. - Die Auswertung der Faktoren Agitiertheit, Hemmung, Ängstlichkeit/Somatisierung ergab zwischen den beiden Medikamenten statistisch keine signifikanten Unterschiede, wohl zeichneten sich Tendenzen zu einer besseren Wirkung von WA 335 bei dieser Depressionsform ab.

4. Reaktive Depression: Der Hamilton- und der BS/BS' - Testverhielten sich bei dieser Stichprobe wie in der Gesamtstichprobe (siehe 1.). Der Hamilton - Faktor Schlafstörungen war unter WA 335 nicht signifikant ($p > 0,1$) beeinflußt, unter Imipramin signifikant ($p < 0,1$).

4. Weitere mögliche therapeutische Einsatzgebiete für WA 335 (20) :

1. Impotenz: Benkert (1) erbrachte dafür in einem Doppelblindversuch gegen Placebo an einer kleinen Stichprobe (n=20) keinen Beweis.

2. Migräne oder vasomotorischer Kopfschmerz (Sulman, in (20), Schliak, in (20)) : Die Ergeb-

nisse waren widersprüchlich.
3. Schlafstörungen (20) : auch für diese Indikation haben sich bisher keine überzeugenden Beweise erarbeiten lassen.
4. Die appetitsteigernde Wirkung wurde klinisch noch nicht im Doppelblindversuch getestet. Ein positives Ergebnis müßte meinen Erfahrungen nach jedoch zu bestätigen sein.

III Vorliegende Untersuchung

1. Ziele

1.1. Ziel dieser Untersuchung war zunächst der Wirkungsnachweis, gemessen als signifikanter Abfall der Scores im Hamilton - Depressions - Test und im Befindlichkeitstest (BS/BS', Zerssen). Es wurde der Doppelblindversuch gewählt, wie er heute zum Standard für Arzneimittelprüfungen geworden ist (19). Nach der Untersuchung von WI 335 im Vergleich mit Amitriptylin (Matussek (15)), wurde als zweite bekannte Vergleichssubstanz Imipramin gewählt.

1.2. Parallel wurde eine Verträglichkeitsprüfung (Begleiterscheinungen, Kreislaufveränderungen, klinisch-chemische Laborwert - Veränderungen) durchgeführt.

2. Datenerhebung

2.1. Datenerhebung der Wirkungsprüfung

Die Datenerhebung fand für endogene Depression in der Zeit vom 22. 10. 76 bis zum 21. 4. 77, für reaktive Depression vom 31. 5. 76 bis 3. 5. 77 in der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf/Landeskrankenhaus statt.
Die Tests mußten auf Grund der bekannten möglichen

Tagesschwankungen bei Depressiven zu einer festen Tageszeit vorgenommen werden. Wir wählten den frühen Vormittag (Zeitpunkt der tiefsten Depression).

2.1.1. Die Hamilton - Depressionsskala ist speziell für die Diagnose der Depression geschaffen worden (Hamilton (7)). - Vorteile dieser Skala: geringer Zeitaufwand (ca. 20 Minuten nach unseren Erfahrungen). - Nachteile: 1. Es kann nicht klar unterschieden werden, wie weit neben der Exploration auch andere Informationen in das Urteil eingehen (alle zur Verfügung stehenden Angaben sollen laut Autor berücksichtigt werden). 2. Die Skalierung der einzelnen Merkmale ist nicht optimal, da die Wahl einer 3- oder 5-Punkte - Skala nur nach der diagnostischen Möglichkeit vorgenommen wurde, die Punktzahl aber nicht mit der Wertigkeit des Symptoms in Beziehung steht. 3. Die Reliabilität von r=0,90 wird angezweifelt, da der Stichprobenumfang bei der Testung zu klein war (12).
Um neben dem Status zu Beginn und am Ende der Therapie noch eine Verlaufskontrolle zu haben, wurde der Test auch am 1., 3., 5., 10., 20. und 25. Therapietag durchgeführt.

2.1.2. Hamilton - Faktoren:
Aus dem Hamilton - Gesamt - Test lassen sich vier Faktoren extrahieren, die bei der Charakterisierung der primären Wirkung eines Antidepressivums hilfreich sein können: Angst/Somatisierung, Wahrnehmungsstörungen, Hemmung, Schlafstörungen.

2.1.3. Befindlichkeitsskala (Bf/Bf') :
- Beschreibung (24) : Zerssens Befindlichkeitsskala ist eine eindimensionale Selbstbeurteilungsskala in zwei hoch miteinander korrelierenden Parallelformen (r=0,98) mit je 28 Items, bestehend aus zwei polaren befindlichkeitsbeschreibenden Eigenschaftswörtern. - Nachteile: 1. Laut Autor

wird die "subjektive Gestimmtheit" erfaßt. Diese kann mit der objektiven klinischen Depressionssymptomatik differieren. 2. Das Testergebnis ist stark beeinflußbar durch das Bestreben des Probanden, sozial Erwünschtes anzukreuzen. Diese unbewußte Tendenz hängt von der jeweiligen Persönlichkeitsstruktur des Patienten ab und ist schwer vorhersagbar.

2.1.4. Die Datenerhebung der primären Symptomatik wurde aufgrund von Explorationen durch zwei Untersucher in folgende psychopathologische Syndrome unterteilt: gehemmt, agitiert, ängstlich, somatisiert. - Es wurde eine 4-Punkte - Skala zur Graduierung der Symptome benutzt (nicht vorhanden - leicht - mittel - schwer).
Die Symptomatik wurde am 0. und am letzten Tag der Therapie vom Prüfer bestimmt und Veränderungen ausgewertet.

2.1.5. In einer Endbeurteilung am 28. Tag waren die therapeutische Wirkung und die Verträglichkeit aus der Sicht des Prüfers mit gut, befriedigend, mangelhaft, ungenügend zu bewerten (subjektive Beurteilung).

2.2. Datenerhebung der Verträglichkeitsprüfung

2.2.1. Die Verträglichkeit wurde einmal an Hand eines "Begleiterscheinungsbogens" (siehe Anhang VII, 1) erfaßt: subjektive Symptome, psychische Störungen, neurologische Störungen und Funktionen des vegetativen Nervensystems wurden am 0., 10., 20. und 28. Tag der Behandlung erfragt und auf einer 4-Punkte - Skala bewertet. - Ausgewertet wurde der Bogen getrennt nach
(1) während der Therapie aufgetretenen Symptomen (= mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes) und
(2) nach Verbesserungen/Verschlechterungen von Symptomen, die bereits vor der Therapie bestanden.

2.2.2. Die Verträglichkeit wurde auch bezüglich Kreislaufreaktionen untersucht (systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen, Pulsfrequenz).

2.2.3. Eine klinisch-chemische Untersuchung erfolgte am 0. und 28. Tag der Medikation und bei pathologischen Veränderungen nochmals 8 Tage später. Es wurden 11 relevante Laborwerte (Blutbild, Leberfunktion, Urinstatus etc) ermittelt (siehe Anhang VII 2,3).

3. Versuchsbedingungen

3.1. Die Auswahl der Patienten mit der vorläufigen bzw. Verdachtsdiagnose Depression erfolgte:

3.1.1. klinisch durch zwei Untersucher, die auch die Diagnose "endogene" oder "reaktive (reaktive, neurotische)" Depression stellten,

3.1.2. nach einem objektiven Auswahlverfahren, bei dem nur Patienten mit mehr als 12 Depressions - Punkten im Hamilton - Test in die Untersuchung genommen wurden.

3.2. Randomisierung:
Entsprechend der Diagnose endogen/involutiv bzw. reaktiv/neurotisch wurden die Patienten den beiden randomisierten Prüfgruppen endogene Depression und reaktive Depression zugeteilt.

3.3. Ausschlußgründe waren:
(1) akute schwere Erkrankungen,
(2) chronische Erkrankungen mit schweren Organschäden,
(3) Glaukom,
(4) Harnretention,
(5) Prostatahypertrophie,
(6) Schilddrüsenüberfunktion,
(7) Herzleiden,
(8) Anfallsleiden,
(9) Gravidität,

(10) Operationen bzw. Zustände unmittelbar nach Operationen,
(11) Terminale Zustände,
(12) Zusatztherapie mit Psychopharmaka, Hormonen, Mitteln, die den peripheren Blutdruck steigern, Antidiabetika, MAO-Hemmer - Therapie in den letzten 14 Tagen.

3.4. Gründe zum ärztlichen Abbruch des Versuchs waren:
(1) massive Nebenwirkungen,
(2) Dosierungsfehler (zu hohe/niedrige Dosis, Einnahmeverweigerung u.ä.),
(3) Nicht - Einhaltung der Doppelblindbedingungen,
(4) nicht erlaubte Zusatztherapie;
Abbrüche mußten vermerkt und begründet werden.

3.5. Dosierung

3.5.1. Die Einnahme erfolgte morgens, mittags und abends, jeweils nach den Mahlzeiten, oral.

3.5.2. Die Therapie war auf 28 Tage beschränkt.

3.5.3. Die Dosis war variabel zwischen 3 x täglich 1 mg und 3 x täglich 2 mg WA 335 bzw. 3 x täglich 50/100 mg Imipramin oral.

3.6. Als Zusatztherapie war

3.6.1. zur Sedation nur Chloraldurat und Meclizin erlaubt.

3.6.2. Andere Medikamente, die nicht unter die Ausschlußgründe fielen, mußten qualitativ und quantitativ beschrieben werden.

3.7. Versuchsanordnung:
Eine schematische Aufstellung des Versuchsplanes wird hier angefügt:

Therapie-tag	Hamilton	BS/BS'	Begleit-erscheinungen	Labor
0. "	x	x	x	x
1. "	x			
3. "	x	x		
5. "	x			
6. "		x		
9. "		x		
10. "	x		x	
16. "	x			
20. "	x	x	x	
28. "	x	x	x	x
(35.) "				(x)

Zusätzlich: 0.Tag: Anamnese, Diagnose, Primärsymptomatik

28.Tag: Abschlußgespräch, Primärsymptomatik

4. Patientengut

4.1. Endogene Depression (n=24)

4.1.1. Beschreibung:

Das Patientengut der Diagnosegruppe endogene Depression war nach Anzahl, Alter, Geschlecht, Broca - Index, Allgemeinzustand, Ernährungszustand, und Depressionseigenschaften wie folgt zusammengesetzt:

Beschreibung des Patientengutes

		WA 335	Imipramin
Anzahl Patienten in d.Prüfung		12	12
Abbrüche		2	3
Alter	- 49	2	2
	50 - 59	5	6
	60 - 69	5	4
Geschlecht	männlich	0	0
	weiblich	12	12
BROCA - Index:	80 - 99	4	5
	100 -119	6	5
	120 -139	2	2
Allgemeinzustand:	gut	11	10
	ausreichend	1	2
	reduziert	0	0
	kachektisch	0	0
Ernährungszustand:	normal	9	7
	adipös	3	4
	reduziert	0	1
Depressionen	- 4	4	7
bestehen seit	5 - 9	3	1
(in Jahren):	10 - 20	5	1
	20 -	0	3
Jetzt in Behand-	0 - 5	6	6
lung seit	6 - 20	2	1
(in Tagen):	21 -	4	5
Zahl der durch-			
gemachten Phasen:	0 - 2	7	8
	3 - 5	4	3
	6 - 15	1	1
Prüfindikation	endogen/unipolar	2	6
Depression	" /bipolar	2	1
vorwiegend:	" /FA	1	0
	involutiv/unipolar	4	3
	" /bipolar	0	0
	" /FA	2	1
	endoreaktiv/unipolar	0	1
	" /bipolar	1	0
	" /FA	0	0

4.1.2. Prüfindikationsbezogene und andere anamnestische Besonderheiten waren:

Prüfg.	Pat.	Besonderheiten
1. WA 335		
4	2	Endogene Depressione, reaktive Komponente
4	6	Schuldhaft reaktive Depression nach sexuellen Eskapaden; endogen begründet.
4	9	Anankastische Persönlichkeitszüge, Alkohol/Tabletten - Abusus.
4	11	Involutionsdepression mit reaktiver Komponente (Prozess).
5	8	auf Thymoleptika (Amitriptylin, Clomipramin) bereits mit Verwirrtheit reagiert.
5	12	Hochgradige Suicidalität.
2. IMIPRAMIN		
4	1	Endogene Depression, reaktiv mitausgelöst (Kündigung) 3. Depression.
4	4	Gehemmte Depression, leichte Debilitas
5	11	Auch reaktiv mitbedingt, primär phasisch endogen

4.2. Reaktive Depression (n=30)

4.2.1. Beschreibung des Patientengutes:

		WA 335	Imipramin
Anzahl Patienten in d.Prüfung		15	15
Abbrüche		2	2
Alter	- 29	2	3
	30 - 39	6	8
	40 - 49	2	2
	50 -	5	2
Geschlecht	männlich	0	1
	weiblich	15	14
BROCA - Index:	70 - 89	4	8
	90 -109	6	7
	110 -129	4	0
	130 -	1	0
Allgemeinzustand:	gut	13	14
	ausreichend	2	1
	reduziert	0	0
	kachektisch	0	0
Ernährungszustand:	normal	8	12
	adipös	6	1
	reduziert	1	2
Depressionen bestehen seit (in Jahren):	- 4	8	12
	5 - 9	2	2
	10 -	5	1
Jetzt in Behandlung seit (in Tagen):	0 - 5	11	10
	6 -10	2	1
	11 -20	1	0
	21 -	1	4
Zahl der durch gemachten Phasen:	0	6	10
	1 - 5	5	5
	6 -10	4	0
Prüfindikation	involutiv/unipolar	1	0
	endoreaktiv/ "	6	5
	" /FA	0	2
	reaktiv	5	6
	neurotisch	3	2

4.2.2. Prüfindikationsbezogene und anamnestische Besonderheiten:

1. WA 335

Pat.	Besonderheiten
3	Neurotische Depression bei Tabletten/ Alkoholabusus
8	Lavierte - somatisierte Depression im Klimakterium
10	Endoreaktive Depression mit Tabletten/ Alkoholabusus
11	Neurotische Persönlichkeit, überwiegend neurotisch-reaktive Depression mit endogenen Zügen
15	Phasisch verlaufene, im Klimakterium begonnene Depressionen, reaktiv bedingt + Abusus (Eatan).
17	Total - OP am 2.03.77 (Prüfungsbeginn 31.03.77)
19	Tabletten - Alkoholabusus (sekundär)
22	Alkoholabusus
23	Endoreaktive Depression im Klimakterium; Mann verstorben, Nachbar zuletzt - auslösende Motive, Hyperthyreose?
26	Partner- und berufliche Problematik; zwei Kinder im Heim.
27	Neurotische Persönlichkeitszüge
29	1) Starke hypochondrisch-somatisierende Grundhaltung 2) Familiäre Schwierigkeiten

2. Imipramin

Pat.	Besonderheiten
1	Neurotische Persönlichkeit, Alkoholabusus (skundär)
6	Struma (Hyperthyreose?); neurotische Persönlichkeit
7	Reaktive Depression (Scheidung Anfang Juni)
9	8 Suicidversuche in der Anamnese (Erpressungsversuche)
12	Reaktiv-neurotischer, jedoch vitalisierter und suicidgefährdeter Fall

Imipramin (Fortsetzung)

Pat.	Besonderheiten
14	Sensitive Persönlichkeit
18	Reaktive Ursachen vordergründig; gewisse Vitalisierung vorhanden
20	Suicid, Alkoholabusus (sekundär den Depressionen)
25	Alkoholabusus, Entzugskur über 6 Monate; vitalisierte Depression
28	Leichte Debilitas - massive Suicidalität bei reaktiver Problematik (Ehekonflikt)
30	Neurotische - sensitive Persönlichkeit

5. Statistische Methoden

5.1. Skalen:

Die Häufigkeitsangaben zur Beschreibung des Patientengutes sowie Symptomatik und Begleiterscheinungen wurden nur deskriptiv ausgewertet.

Die zur Wirkungsprüfung herangezogenen Gesamt - Scores aus der Hamilton- und BS/BS' - Skala wurden innerhalb der Behandlungsgruppen über die Kontrolltremine mit dem Friedman - Test ausgewertet.

Für den Vergleich zwischen WA 335 und Imipramin wurden die Differenzen 10.-0. Tag bzw. 28.-0. Tag gebildet und mit dem U - Test geprüft.

5.2. Laborwerte:

Der Vergleich innerhalb der Behandlungsgruppen wurde mit dem t - Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen (WA 335- vrs Imipramin - Therapie) wurde die Varianzanalyse über die Differenzen 28.-0. Tag erstellt.

Abbruchpatienten wurden nicht in dieser Statistik berücksichtigt (fehlende Abschlußlaboruntersuchungen).

In den Tabellen werden folgende Abkürzungen verwendet:

NI = Anzahl Beobachtungen in der jeweiligen Stichprobe
MW = arithmetischer Mittelwert
SD = Standardabweichung
SE = Standardfehler des Mittelwertes
MIN = kleinster Wert
MAX = größter Wert — Extrema
VK% = Variationskoeffizient in % ($\frac{SD}{MW}$ x 100)

P > 0.1	NS	nicht signifikant
0.1 ≥ P > 0.05	(*)	schwach signifikant
0.5 ≥ P > 0.01	*	signifikant
0.01 ≥ P > 0.001	**	hoch signifikant
0.001 ≥ P	***	sehr hoch signifikant

IV ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Wirkungsprüfung

Anzumerken ist hier, daß eine getrennte statistische Auswertung der involutiven Depression, die auf Grund möglicher unterschiedlicher Wirkungen der beiden Medikamente von Interesse gewesen wäre, wegen Unterrepräsentation nicht vertretbar war. Diese Gruppe besteht nur aus 6 mit WA 335 und 4 mit Imipramin behandelten Patienten. Sie geht entsprechend dem Versuchsplan in die Gruppe der endogenen Depressionen mit ein.

1.1. bei endogener Depression (n=24)

1.1.1. Hamilton - Test:

1. Scoreabfall (Friedmann - Test)

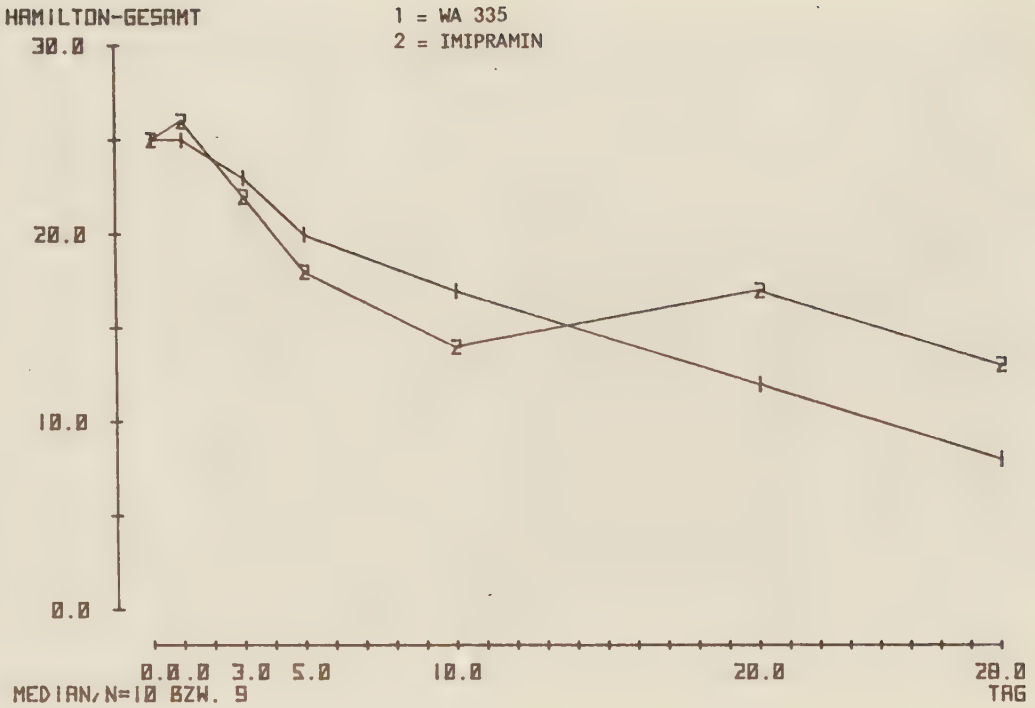
In der mit WA 335 behandelten Gruppe nimmt der

Score von Hamilton - Gesamt im Therapiezeitraum von 28 Tagen sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) ab. In der mit Imipramin behandelten Gruppe sinkt der Score nur schwach signifikant ($p < 0.1$).

Hamilton - Gesamt

	Tag	Mittel-wert	Standard-abweichung	P (FR)
WA 335	0	26	6	
	1	24	5	
	3	22	7	
	5	22	7	
	10	16	8	
	20	11	7	
	28	9	7	0.001
Imipramin	0	24	6	
	1	24	5	
	3	22	6	
	5	16	5	
	10	16	8	
	20	16	8	
	28	12	8	0.01

2. Graphisch zeigt sich unter WA 335 über den Therapiezeitraum von 28 Tagen ein fast gradliniger Abfall des Depressionswertes im Unterschied zum schwach zweigipflig - wellenförmigen Verlauf unter der Imipramin - Therapie.
(statistische Daten siehe Anhang VII, 4)


HAMILTON-GESAMT
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0 3.0 5.0 10.0 20.0 28.0
MEDIAN, N=10 BZW. 9
TAG

3. Behandlungsgruppen - Vergleich (WA 335 vrs Imipramin) (U - Test)

Die mittlere Abnahme der Differenzen 28.-0. und 10.-0. Tag des Hamilton - Scores betragen:

	WA 335	Imipramin	P (U)
Differenz 28.-0. Tag	- 17,4	- 11,8	NS
10.-0. Tag	- 9,4	- 7,4	NS

Zwischen den Behandlungsgruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung.

1.1.2. Hamilton - Faktoren:

1. Scoreabfall (Friedmann - Test)

Unter WA 335 nehmen die Scores der Faktoren Angst/Somatisierung und Hemmung über den Therapiezeitraum von 28 Tagen sehr hoch signifikant ab, der Score des Faktors Wahrnehmungsstörung hoch signifikant und des Faktors Schlafstörung signifikant. Imipramin erzielt bezüglich der Faktoren Hemmung und Wahrnehmungsstörung dasselbe Signifikanzniveau; die Scores der Faktoren Angst/Somatisierung und Schlafstörungen werden jedoch nicht signifikant beeinflußt. Statistisch ergibt sich hier also ein Vorteil für WA 335.

Veränderungen der Scores im Verlauf der Therapie:

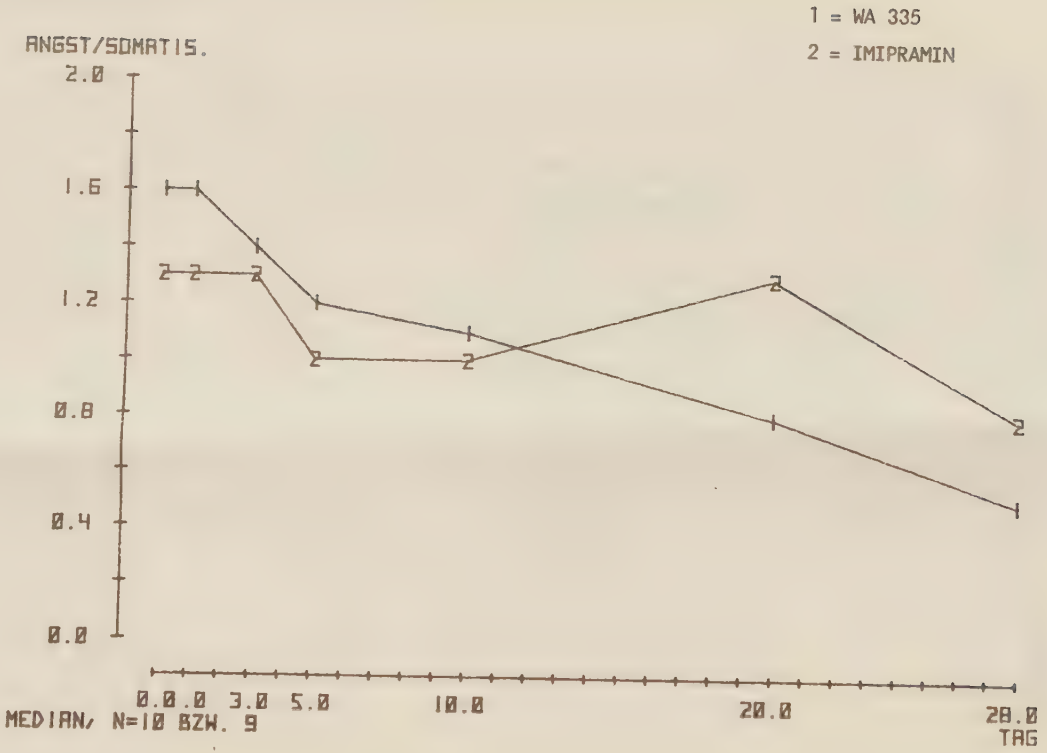
Hamilton - Faktor	P (FR) WA 335	P (FR) Imipramin
Angst/Somatisierung	0.001	NS
Wahrnehm.- Störung	0.01	0.01
Hemmung	0.001	0.001
Schlafstörung	0.1	NS

2a. Die graphische Darstellung der Scores des Faktors Angst/Somatisierung zeigt für WA 335 eine fast konstant abfallende Linie. Bei Imipramin - Therapie erscheint ein zweigipfliger Verlauf mit nur geringem Abfall des Scores über die gesamte

Zeit der Untersuchung.

Hamilton - Faktor: Angst/Somatisierung

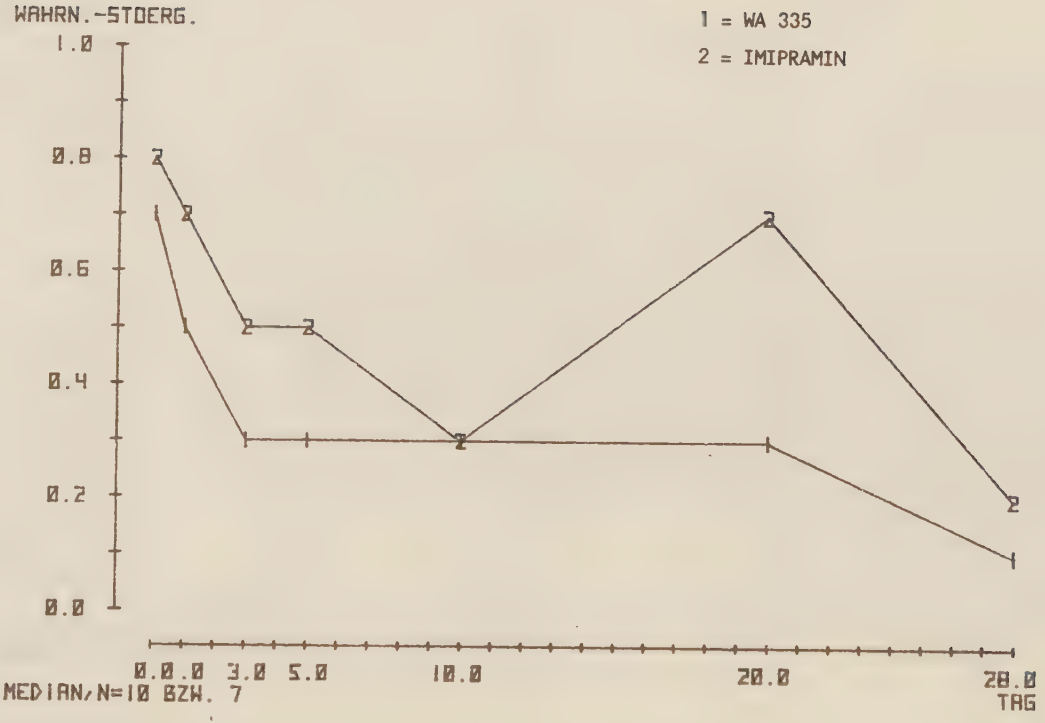
	Tag	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
WA 335	0	10	1.6	0.3	1.6	1.2	2.2	56.0	
	1	10	1.7	0.4	1.6	1.2	2.2	58.5	
	3	10	1.4	0.4	1.4	0.8	1.8	42.5	
	5	10	1.4	0.5	1.2	0.8	2.3	48.5	
	10	10	1.0	0.5	1.1	0.2	2.0	35.5	
	20	10	0.8	0.5	0.8	0.0	1.7	25.0	
	28	10	0.6	0.6	0.5	0.0	1.7	14.0	0.001
Imipramin	0	9	1.3	0.3	1.3	0.8	1.7	39.5	
	1	9	1.4	0.3	1.3	0.7	1.8	47.5	
	3	9	1.3	0.4	1.3	0.8	1.8	43.5	
	5	9	1.1	0.4	1.0	0.5	1.8	31.0	
	10	9	1.2	0.6	1.0	0.5	2.1	34.5	
	20	9	1.1	0.5	1.3	0.2	1.7	31.5	
	28	9	0.9	0.6	0.8	0.3	2.2	24.5	NS


1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
ANGST/SOMATIS.
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
0.0
0.0 3.0 5.0
10.0
20.0
28.0
TAG
MEDIAN, N=10 BZW. 9

2b. In der graphischen Darstellung differieren die Kurven bezüglich des Faktors Wahrnehmungsstörung deutlich. WA 335 führt in den ersten drei Tagen der Therapie zu einem steilen Abfall des Scores und zum fast vollständigen Verschwinden der Symptomatik. Imipramin führt wieder zu einem zweigipfligen Verlauf mit einem zweiten Scoremaximum am 20. Tag der Therapie.

Hamilton - Faktor: Wahrnehmungsstörung

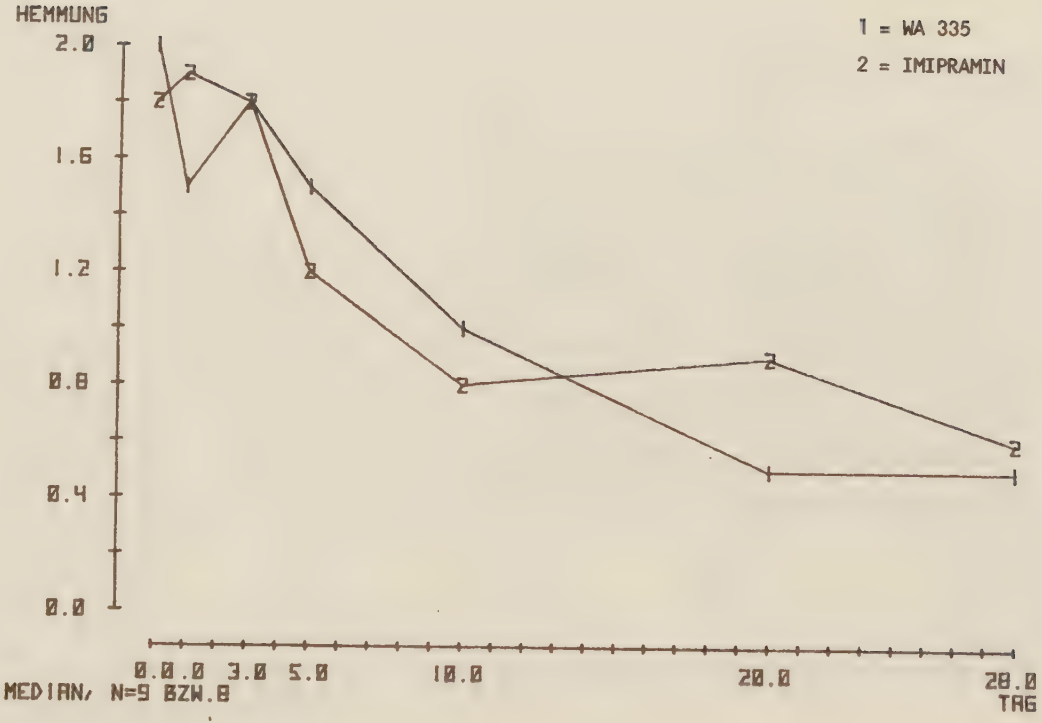
	Tag	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
WA 335	0	10	1.0	0.7	0.7	0.0	2.2	58.5	
	1	10	0.6	0.5	0.5	0.0	1.5	46.0	
	3	10	0.5	0.5	0.3	0.0	1.5	44.0	
	5	10	0.5	0.5	0.3	0.0	1.7	45.0	
	10	10	0.4	0.3	0.3	0.0	1.0	37.5	
	20	10	0.3	0.2	0.3	0.0	0.7	27.5	
	28	10	0.2	0.2	0.1	0.0	0.5	21.5	0.01
Imipramin	0	7	0.8	0.3	0.8	0.5	1.3	39.5	
	1	7	0.7	0.3	0.7	0.3	1.2	34.5	
	3	7	0.6	0.4	0.5	0.2	1.2	33.5	
	5	7	0.4	0.4	0.5	0.0	0.8	15.0	
	10	7	0.4	0.4	0.3	0.0	1.3	26.0	
	20	7	0.6	0.4	0.7	0.2	1.0	31.0	
	28	7	0.3	0.3	0.2	0.0	0.7	16.5	0.01


WAHRN.-STOERG.
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
0.0.0
3.0
5.0
10.0
20.0
28.0
TAG
MEDIAN, N=10 BZW. 7

2c. Die Kurven des Faktors Hemmung verlaufen für WA 335 und Imipramin annähernd parallel.

Hamilton - Faktor: Hemmung

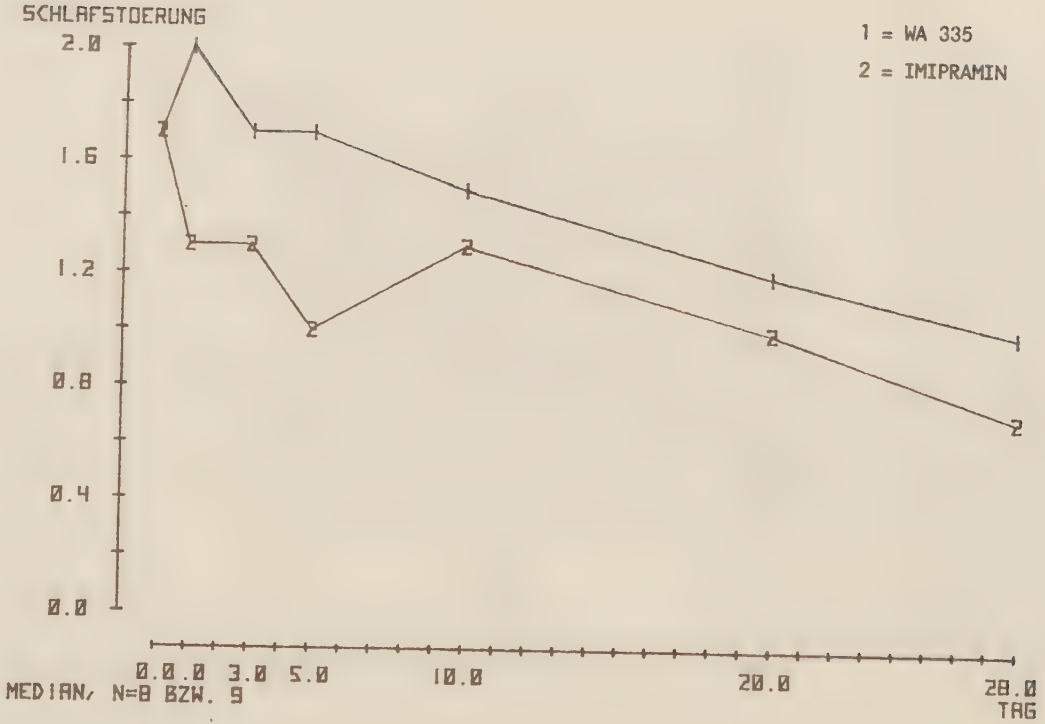
	Tag	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
WA 335	0	9	1.9	0.6	2.0	0.8	2.5	52.5	
	1	9	1.7	0.6	1.5	0.8	2.5	47.0	
	3	9	1.7	0.7	1.8	0.5	2.5	51.0	
	5	9	1.6	0.5	1.5	0.8	2.5	46.0	
	10	9	1.2	0.7	1.0	0.0	2.3	27.5	
	20	9	0.6	0.5	0.5	0.0	1.5	14.5	
	28	9	0.5	0.6	0.5	0.0	1.8	13.5	0.001
Imipramin	0	8	1.7	0.8	1.8	0.0	2.5	41.5	
	1	8	1.9	0.4	1.9	1.0	2.5	48.5	
	3	8	1.6	0.6	1.8	0.8	2.5	42.0	
	5	8	1.2	0.6	1.2	0.5	2.3	31.0	
	10	8	0.9	0.6	0.8	0.0	1.8	20.5	
	20	8	1.0	0.7	0.9	0.0	2.0	28.0	
	28	8	0.6	0.6	0.6	0.0	1.8	12.5	0.001


HEMMUNG
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
0.0
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
0.0.0 3.0 5.0 10.0 20.0 28.0
TAG
MEDIAN, N=9 BZW.8

2d. Auch die Kurven des Faktors Schlafstörung verlaufen für WA 335 und Imipramin parallel, ausgenommen dem steileren Abfall unter Imipramin - Therapie in den ersten drei Behandlungstagen. - Bezüglich dieses Faktors ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Gabe von Sedativa (Chloraldurat) statistisch nicht berücksichtigt wurde, also eine Interpretation nur unter Vorbehalt möglich ist.

Hamilton - Faktor: Schlafstörungen

	Tag	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
WA 335	0	8	1.6	0.5	1.7	0.7	2.0	39.0	
	1	8	1.6	0.6	2.0	0.7	2.0	40.0	
	3	8	1.5	0.5	1.7	0.7	2.0	33.5	
	5	8	1.5	0.6	1.7	0.7	2.0	34.5	
	10	8	1.4	0.7	1.5	0.3	2.0	36.0	
	20	8	1.1	0.5	1.2	0.3	2.0	20.5	
	28	8	1.1	0.7	1.0	0.0	2.0	20.5	0.10
Imipramin	0	9	1.3	0.6	1.7	0.3	2.0	45.0	
	1	9	1.3	0.6	1.3	0.0	2.0	40.5	
	3	9	1.2	0.8	1.3	0.0	2.0	37.5	
	5	9	0.9	0.6	1.0	0.0	2.0	31.0	
	10	9	1.0	0.8	1.3	0.0	2.0	34.5	
	20	9	1.0	0.8	1.0	0.0	2.0	37.5	
	28	9	0.8	0.9	0.7	0.0	1.7	26.0	NS


SCHLAFSTOERUNG
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
0.0
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
0.0.0 3.0 5.0 10.0 20.0 28.0
TAG
MEDIAN, N=8 BZW. 9

3. Behandlungsgruppen - Vergleich (WA 335 vrs Imipramin) (U - Test)

Die mittlere Abnahme der Differenzen 28.-0. Tag der vier Faktoren des Hamilton - Tests betragen:

Faktor	Differenz	P(U)
Angst/ Somatisierung	0.-10. Tag	0.10
	0.-28. Tag	NS
Wahrnehmungs- störung	0.-10. Tag	NS
	0.-28. Tag	NS
Hemmung	0.-10. Tag	NS
	0.-28. Tag	NS
Schlafstörung	0.-10. Tag	NS
	0.-28. Tag	NS

Zwischen den Behandlungsgruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung mit Ausnahme des schwach signifikant stärkeren Scoreabfalls am 10. Tag beim Faktor Angst/Somatisierung. (statistische Daten siehe Anhang VII, 6 und 7)

1.1.3. Befindlichkeitsskala BS/BS' :

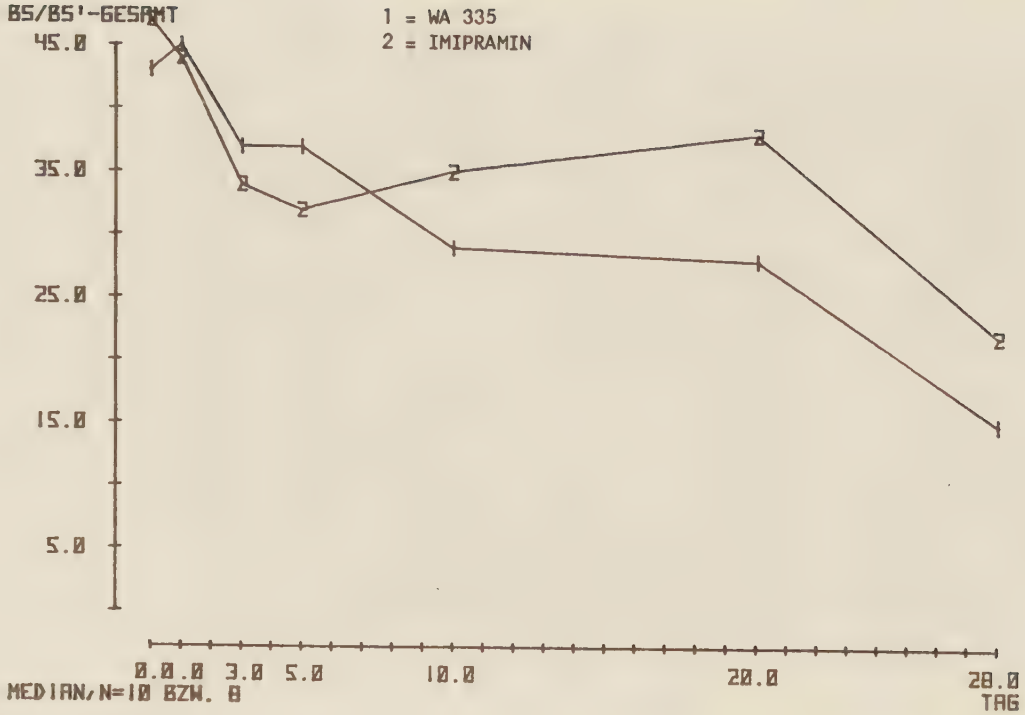
1. Scoreabfall (Friedmann - Test)

Auch der Score von BS/BS' nimmt bei der mit WA 335 behandelten Gruppe sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) ab. Im Gegensatz dazu zeigt die Imipramin - Gruppe keine signifikante Änderung ($p > 0.1$) des Scores. Der BS/BS' - Test erbringt also keinen statistisch gesicherten Wirkungsnachweis für Imipramin entsprechend hiesiger Forderung nach einem signifikanten Abfall des Scores. Für WA 335 ist dagegen auch mit dieser Selbstbeurteilungsskala ein Wirkungsnachweis durch einen hoch signifikanten Scoreabfall möglich.

BS/BS'

	Tag	Mittelwert	Standard-abweichung	P(FR)
WA 335	0	41	10	
	1	40	14	
	3	35	9	
	5	35	12	
	10	27	16	
	20	24	15	
	28	19	16	< 0.001
Imipramin	0	38	20	
	1	37	16	
	3	33	15	
	5	32	18	
	10	33	18	
	20	31	15	
	28	24	21	> 0.10

2. Graphisch zeigt sich unter WA 335 - Therapie ein stufenförmiger Abfall des Scores. Unter Imipramin fällt der Graph zunächst steiler ab, steigt bis zum 20. Therapietag, um dann erneut stark abzufallen. (statistische Daten siehe Anhang VII, 4)


BS/BS'-GESAMT
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
45.0
35.0
25.0
15.0
5.0
0.0 3.0 5.0 10.0 20.0 28.0
TAG
MEDIAN, N=10 BZW. 8

3. Behandlungsgruppen - Vergleich (WA 335 vrs Imipramin) (U - Test)

Die mittlere Abnahme der Differenzen 28.-0. und 10.-0. Tag des BS/BS' betragen:

Differenz 28.-0. Tag	WA 335	Imipramin	P(U)
BS/BS' - Gesamt	-22,4	-18,2	NS
Differenz 10.-0. Tag			
BS/BS' - Gesamt	-14,6	-5,4	P > 0.05 (schwach signifikant)

Zwischen den Behandlungsgruppen gibt es einen schwach signifikanten Unterschied der Wirkung durch den stärkeren Scoreabfall von BS/BS' nach zehn Tagen Behandlung bei WA 335.

1.1.4. Primäre Symptomatik (deskriptiv)

Versuchen wir eine Erfassung der vier wichtigsten Syndrome, die in der Depression bekannt sind, am Anfang und Ende der Therapie. Die Daten lassen sich auf Grund der geringen Zahl nur deskriptiv auswerten:

- Agitation: 5 Patienten wurden unter WA 335 gebessert oder symptomfrei, 8 unter Imipramin.
- Hemmung: 5 Patienten wurden unter WA 335 gebessert oder symptomfrei, 8 unter Imipramin.
- Angst: 2 Verschlechterungen waren unter Imipramin festzustellen gegenüber 5 Besserungen unter WA 335.
- Somatisierung: Es lassen sich keine beweiskräftigen Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten feststellen.

Symptomatik agitiert

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	5	2
Symptom gebessert	0	1
symptomfrei geblieben	5	3
Symptom unverändert	2	2
Symptom verschlechtert	0	4
keine Angaben	0	0
Gesamt	12	12

Symptomatik gehemmt

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	3	7
Symptom gebessert	2	1
symptomfrei geblieben	6	1
Symptom unverändert	0	2
Symptom verschlechtert	1	1
keine Angaben	0	0
Gesamt	12	12

Symptomatik ängstlich

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	6	5
Symptom gebessert	2	0
symptomfrei geblieben	2	2
Symptom unverändert	2	3
Symptom verschlechtert	0	2
keine Angaben	0	0
Gesamt	12	12

Symptomatik somatisiert

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	3	1
Symptom gebessert	0	1
symptomfrei geblieben	6	8
Symptom unverändert	2	0
Symptom verschlechtert	1	2
keine Angaben	0	0
Gesamt	12	12

Zusammenfassend kann man die besonders gute Wirkung von WA 335 bei agitierter und ängstlicher Depression hervorheben.

1.1.5. Endbeurteilung (Wirkungsbeurteilung durch zwei Prüfer : deskriptiv)

- WA 335: 9 Patienten wurden als erfolgreich (gut + befriedigend) therapiert beurteilt, 3 als mangelhaft und ungenügend.
- Imipramin: 8 Patienten erfolgreich therapiert, 4 mangelhaft und ungenügend.

Bei einem Vergleich der beiden Medikamente zeichnet sich ein leichter, nicht signifikanter Unterschied zugunsten von WA 335 ab.

Endbeurteilung der Wirkung (subjektiver Befund)

	gut	befriedigend	mangelhaft	ungenügend	Gesamt
WA 335	6	3	1	2	12
Imipramin	4	4	2	2	12

1.1.6. Dosis/Therapieerfolg - Beziehung: (deskriptiv)
Eine Dosiserhöhung, die nach therapeutischen Gesichtspunkten vorgenommen worden war, führte unter WA 335 bei 5 von 7 Patienten zur Beurteilung "gut". Unter Imipramin wurden durch eine Steigerung der Dosis bei 6 Patienten nur 2 Beurteilungen "gut" erreicht.

1. Dosisveränderungen

Beh.[1]	Tag	Gleich-geblieben	Erhöht Erniedrigt	Erhöht Geblieben	Gesamt
1	28	4	0	7	11
2	28	5	1	6	12

2. WA 335 Wirkungsbeurteilung

Dosis-veränderungen	gut	befrie-digend	mangel-haft	unge-nügend	Zeilen-summen
unverändert 3x1	1	2	0	1	4
erhöht/ erniedrigt	0	0	0	0	0
erhöht/ geblieben	5	1	1	0	7
keine Angabe	0	0	0	1	1
Spalten-Summen	6	3	1	2	12

Imipramin Wirkungsbeurteilung

Dosis-veränderungen	gut	befrie-digend	mangel-haft	unge-nügend	Zeilen-summen
unverändert 3x1	1	3	0	1	5
erhöht/ erniedrigt	1	0	0	0	1
erhöht/ geblieben	2	1	2	1	6
Spalten-Summen	4	4	2	2	12

1.2. Ergebnisse der Wirkungsprüfung bei reaktiver Depression (n = 30) :

1.2.1. Hamilton - Test:

1. Scoreabfall (Friedmann - Test)

Sowohl unter WA 335 als unter Imipramin nehmen die Scores von Hamilton - Gesamt sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) ab. Definitionsgemäß ist damit ein Wirkungsnachweis erbracht. -

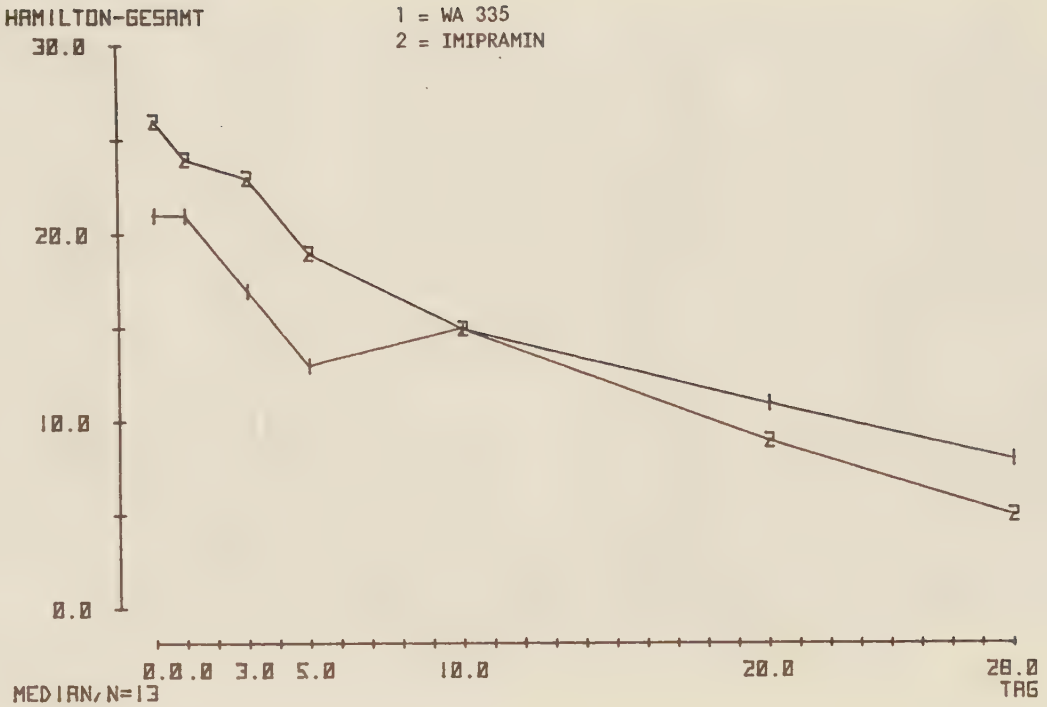
---

[1] Behandlungsgruppe: 1 = WA 335
2 = Imipramin

Hamilton - Gesamt

	Tag	Mittelwert	Standard-abweichung	P(FR)
WA 335	0	22	5	
	1	21	5	
	3	17	4	
	5	14	4	
	10	16	6	
	20	12	6	
	28	9	6	0.001
Imipramin	0	26	4	
	1	24	5	
	3	23	6	
	5	18	6	
	10	14	7	
	20	10	6	
	28	8	8	0.001

2. In der graphischen Darstellung zeigt sich für Imipramin ein gleichmäßiger Abfall des Depressionswertes, für WA 335 ein schwächerer Abfall mit einem eigentümlichen Anstieg des Depressionswertes am 10. Tag.
(statistische Daten siehe Anhang VII, 5)


HAMILTON-GESAMT
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0 3.0 5.0 10.0 20.0 28.0
TAG
MEDIAN, N=13

1.2.2. Hamilton - Faktoren (Friedmann - Test) :
Die Scores der Faktoren Angst/Somatisierung, Wahrnehmungsstörung, Hemmung nehmen sowohl unter WA 335 als auch unter Imipramin sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) ab. Der Score des Faktors Schlafstörung reduziert sich unter der WA 335 - Therapie nicht signifikant ($p > 0.1$), unter Imipramin hoch signifikant ($p < 0.01$). Bei diesem Faktor ist jedoch zu berücksichtigen, daß weder die Verabreichung noch die Dosishöhe von Schlafmitteln statistisch verarbeitet wurde.

Veränderungen der Hamilton - Faktoren im Verlauf der Prüfung innerhalb einer Behandlungsgruppe

Wirkungskriterium	P(FR) WA 335	P(FR) Imipramin
Angst/Somatisierung	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Wahrnehmungsstörung	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Hemmung	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Schlafstörung	$p > 0.1$	$p < 0.01$

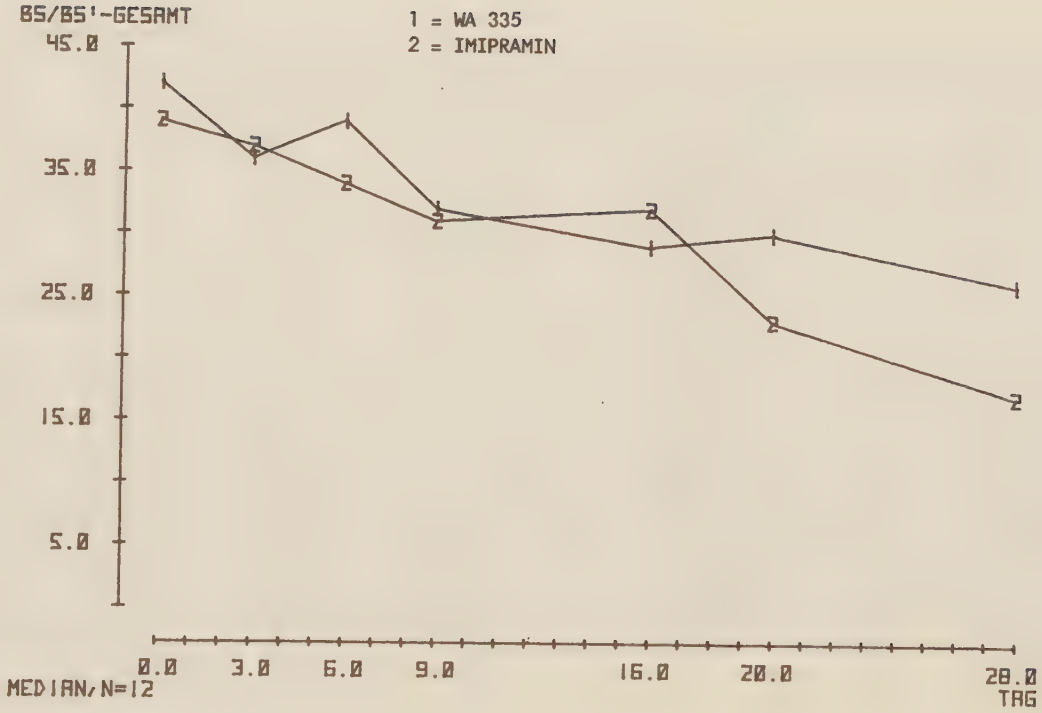
1.2.3. Befindlichkeitsskala BS/BS' (Friedmann - Test) :
Die Scores nehmen bei der mit WA 335 therapierten Gruppe hoch signifikant ($p < 0.01$) und der mit Imipramin therapierten sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) ab.
In dieser Stichprobe von reaktiven Depressionen wird für beide Substanzen in beiden Tests eine Wirksamkeit im Sinne einer signifikanten Abnahme der Scores von Hamilton - Gesamt und BS/BS' statistisch gesichert.

BS/BS'

	Tag	Mittelwert	Standard-abweichung	P(FR)
WA 335	0	39	10	
	1	31	12	
	3	31	13	
	5	27	11	< 0.01

	Tag	Mittelwert	Standard-abweichung	P(FR)
WA 335 (Fort-setzung)	10	30	11	
	20	26	13	
	28	23	14	< 0.01
Imipramin	0	38	9	
	1	35	13	
	3	30	12	
	5	29	15	
	10	27	15	
	20	21	13	
	28	18	15	< 0.001

2. Graphisch ist der Verlauf des Scoreabfalls sowohl bei WA 335 als auch bei Imipramin wellenförmig. (statistische Daten siehe Anhang VII, 5)


BS/BS'-GESAMT
1 = WA 335
2 = IMIPRAMIN
45.0
35.0
25.0
15.0
5.0
0.0
3.0
6.0
9.0
16.0
20.0
28.0
TAG
MEDIAN, N=12

1.2.4. Behandlungsgruppen - Vergleich (WA 335 vrs Imipramin) (U - Test)

Zwischen den Behandlungsgruppen besteht kein signifikanter Unterschied in allen Wirkungskriterien außer dem signifikanten Unterschied bei Hamilton - Gesamt und dem schwach signifikanten beim Hamiltonfaktor Hemmung; jeweils nach 10 Tagen Behandlung. In beiden Fällen beruht der Unterschied auf einer stärkeren Scoreabnahme bei Imipramin.

Siehe dazu die mittleren Abnahmen der Differenzen 10.-0. Tag und 28.-0. Tag:

Wirkungskriterium Medikation NI Diff.10.-0. Tag

		MW	P(UT)
Hamilton-Gesamt	WA 335 Imipramin	15 - 8.1 15 -11.9	$p < 0.05$
Hamilton-Angst/ Somatisierung	WA 335 Imipramin	14 - 0.48 15 - 0.67	NS
Hamilton-Wahrnehm. Störung	WA 335 Imipramin	15 - 0.41 15 - 0.50	NS
Hamilton-Hemmung	WA 335 Imipramin	15 - 0.45 15 - 0.85	$p < 0.1$
Hamilton-Schlaf- störung	WA 335 Imipramin	15 - 0.17 15 - 0.41	NS
BS/BS' - Gesamt	WA 335 Imipramin	15 -11.7 13 -13.9	NS

Wirkungskriterium Medikation NI Diff. 28.-0. Tag

		MW	P(UT)
Hamilton-Gesamt	WA 335 Imipramin	13 -13.4 13 -18.0	NS
Hamilton-Angst/ Somatisierung	WA 335 Imipramin	13 - 0.72 13 - 0.98	NS
Hamilton-Wahrnehm.- störung	WA 335 Imipramin	13 - 0.64 13 - 0.81	NS
Hamilton-Hemmung	WA 335 Imipramin	13 - 0.91 13 - 1.30	NS
Hamilton-Schlaf- störung	WA 335 Imipramin	13 - 0.48 13 - 0.69	NS
BS/BS' - Gesamt	WA 335 Imipramin	13 -17.5 13 -18.4	NS

1.2.5. Primäre Symptomatik (deskriptiv) :

Bezüglich der Veränderungen der primären Symptomatik unter der Therapie ist wieder die gute Wirkung von WA 335 bei agitierter und ängstlicher Depression zu verzeichnen; bei dieser statistisch nicht auswertbaren Untersuchung reaktiver Depressionen besteht ein Vorteil zugunsten von Imipramin.

Symptomatik agitiert

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	7	8
Symptom gebessert	0	2
symptomfrei geblieben	7	3
Symptom unverändert	1	0
Symptom verschlechtert	0	2
keine Angaben	0	0
Gesamt	15	15

Symptomatik gehemmt

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	3	6
Symptom gebessert	0	1
symptomfrei geblieben	7	7
Symptom unverändert	4	0
Symptom verschlechtert	1	1
Gesamt	15	15

Symptomatik ängstlich

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	8	7
Symptom gebessert	2	2
symptomfrei geblieben	1	4
Symptom unverändert	2	1
Symptom verschlechtert	2	1
keine Angaben	0	0
Gesamt	15	15

Symptomatik somatisiert

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	1	3
Symptom gebessert	0	0
symptomfrei geblieben	9	10
Symptom unverändert	3	2
Symptom verschlechtert	2	0
keine Angaben	0	0
Gesamt	15	15

1.2.6. Endbeurteilung (deskriptiv) :
Es ergeben sich bei der Endbeurteilung der Therapie durch den Prüfer keine aussagekräftigen Unterschiede zwischen WA 335 und Imipramin.

	gut	befriedigend	mangelhaft	ungenügend	Gesamt
WA 335	11	3	0	1	15
Imipramin	11	4	0	0	15

2. Ergebnisse der Verträglichkeitsprüfung durch den Begleiterscheinungsfragebogen

2.1. Bei endogener Depression (n = 24) :

2.1.1. Betrachtet man die Verbesserung/Verschlechterung von Symptomen der Depression, die bereits vor Behandlungsbeginn vorhanden gewesen waren, so fällt deskriptiv auf:

- Schwäche/Erschöpfung wurde von WA 335 besonders positiv beeinflußt (6 Patienten werden symptomfrei; nur zwei unter Imipramin)
- Kopfschmerzen: 3 Patienten wurden unter WA 335 symptomfrei; keine unter Imipramin.
- Agitation: 5 Patienten wurden unter WA 335 symptomfrei; 2 unter Imipramin.
- Deprimiertheit: 9 Besserungen bzw. Symptombefreiungen unter WA 335 vrs 5 unter Imipramin.- Demzufolge scheint WA 335 bei diesen besonders

bei Involutionsdepressionen häufigen Symptomen, gut wirksam zu sein.

Aber auch bezüglich anderer bereits vor der Therapie mit WA 335/Imipramin vorhandenen Symptome stellt sich WA 335 besser dar. Im Verlauf der 28- tägigen Therapie ergaben sich folgende Veränderungen:

- Schwitzen: 4 Symptombefreiungen unter WA 335 vrs 5 unveränderten oder verschlechterten Zuständen unter Imipramin.
- Akkomodationsstörungen: 2 Symptombefreiungen durch WA 335 vrs 4 Verschlechterungen unter Imipramin.

Die übrigen Symptome des Begleiterscheinungsbogens änderten sich unter beiden Medikamenten positiv: Schlaflosigkeit (5 vrs 6), Erregung (6 vrs 5), Gleichgültigkeit (4 vrs 4), Tachykardie (4 vrs 4), oder blieben von beiden Arzneimitteln wenig oder nicht beeinflußt.

Auffällig war die Symptombefreiung von 7 Patienten bezüglich Mundtrockenheit unter WA 335.

Mundtrockenheit

Veränderungen	WA 335	Imipramin
symptomfrei geworden	7	0
Symptom gebessert	1	1
symptomfrei geblieben	1	1
Symptom unverändert	0	1
Symptom verschlechtert	1	6
keine Angaben	2	3
Gesamt	12	12

2.1.2. Berücksichtigt wurden alle während der Behandlung (10., 20., 28. Tag der Therapie) aufgetretenen Symptome, die bei Prüfungsbeginn noch nicht vorhanden gewesen waren und demzufolge als Nebenwirkungen des Medikamentes angesehen werden konn-

ten. - Aufgetreten sind vor allem anticholinerge und vegetative Nebenwirkungen wie Tremor (3 unter WA 335 vrs 4 unter Imipramin), verstopfte Nase (2 vrs 2), Mundtrockenheit (2 vrs 3) und Akkomodationsstörungen (2 vrs 4), mithin bei WA 335 in geringerer Anzahl.

Die Veränderungen durch die anderen im Begleiterscheinungsbogen erfaßten Symptome sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Beschwerden, bei Behandlg. aufgetreten	WA 335				
	HFK	abgeklungen	verbessert	unverändert	verschl.
Schläfrigkeit	1	0	0	1	0
Schwäche/Erschöpfung	0	-	-	-	-
Kopfschmerzen	2	1	0	1	0
Erregung	1	0	0	1	0
Agitation	1	0	0	1	0
Tremor	3	1	0	2	0
Rigor	0	-	-	-	-
Muskeltonusstörung	0	-	-	-	-
Kollaps	2	1	0	1	0
Tachykardie	0	-	-	-	-
Nase verstopft	2	2	0	0	0
Mundtrockenheit	2	1	0	1	0
Schwitzen	0	-	-	-	-
Akkomodationsstörung	2	1	0	0	1
Allergie	0	-	-	-	-
Parästhesien	2	1	0	1	0
Übelkeit	1	1	0	0	0
Angst	1	0	0	0	1

Beschwerden, bei Behandlg. aufgetreten	Imipramin				
	HFK	abge-klungen	verbes-sert	unver-ändert	ver-schl.
Schläfrigkeit	4	3	0	1	0
Schwäche/Erschöpfung	1	0	0	1	0
Kopfschmerzen	6	3	0	3	0
Erregung	2	2	0	0	0
Agitation	2	2	0	0	0
Tremor	4	2	0	2	0
Rigor	1	0	0	1	0
Muskeltonusstörung	1	0	0	1	0
Kollaps	1	0	0	0	1
Tachykardie	2	1	0	1	0
Nase verstopft	2	2	0	0	0
Mundtrockenheit	3	0	0	2	1
Schwitzen	1	0	1	0	0
Akkommodationsstörung	4	0	0	2	2
Allergie	1	1	0	0	0
Parästhesien	0	-	-	-	-
Übelkeit	0	-	-	-	-
Angst	0	-	-	-	-

Bemerkung: Angegebene Häufigkeiten sind Gesamtzahl von Patienten, bei denen die aufgeführten Symptome erst während der Behandlung (Angaben bei Kontrollen am 10., 20. und 28. Tag) aufgetreten sind.

2.2. Bei reaktiver Depression (n = 30):

2.2.1. Depressive und andere Symptome, die bereits bei Behandlungsbeginn vorhanden gewesen waren, wurden durch die beiden Medikamente teils gleichmäßig, teils unterschiedlich beeinflußt. Eine statistische Auswertung war auch hier auf Grund der Unterrepräsentation nicht möglich. Deskriptiv läßt sich hervorheben:

- Schläfrigkeit: 8 Symptombefreiungen unter WA 335, nur 3 unter Imipramin.
- Schwäche/Erschöpfung: 8 positive Beeinflussungen

unter WA 335, 13 unter Imipramin.

- Gleichgultigkeit/Abstumpfung: 1 Symptombefreiung unter WA 335, 5 unter Imipramin.

Positiv wurden von beiden Medikamenten folgende Symptome beeinflußt: Schlaflosigkeit (8 vrs 8), Schwindel (4 vrs 4), Kopfschmerz (8 vrs 9), Erregung (7 vrs 8), Agitation (8 vrs 7), Deprimiertheit (9 vrs 8), Tachykardie (5 vrs 7), Schwitzen (5 vrs 7).

Die anderen im Begleiterscheinungsbogen erfaßten Symptome wurden wenig oder nicht beeinflußt, und zwar von beiden Medikamenten.

2.2.2. Unter der Therapie aufgetretene Symptome = mögliche Nebenwirkungen:

Es sind weder aussagekräftige Unterschiede zwischen WA 335 und Imipramin zu nennen, noch häufen sich einzelne Symptome in den Therapiegruppen in auffälliger Weise. Bei beiden Medikamenten treten unter der Therapie auch bei dieser Gruppe bevorzugt anticholinerge und vegetative Symptome auf:

	WA 335	Imipramin
Tremor	2	3
Tachykardie	3	2
verstopfte Nase	0	1
Mundtrockenheit	2	5
Schwitzen	6	3
Akkomodationsstörungen	3	4

Ihre Veränderungen im Verlauf der 28- tägigen Therapie lassen sich in den nachfolgenden Tabellen ablesen.

Beschwerden, bei Behandlg. aufgetreten	WA 335				
	HFK	abge-klungen	verbes-sert	unver-ändert	ver-schl.
Schläfrigkeit	3	1	0	2	0
Schwäche/Erschöpfung	1	1	0	0	0
Kopfschmerzen	3	1	0	1	1
Euphorie	0	-	-	-	-
Erregung	1	1	0	0	0
Tremor	2	0	1	1	0
Kollaps	1	1	0	0	0
Tachykardie	3	1	0	2	0
Nase verstopft	0	-	-	-	-
Mundtrockenheit	2	2	0	0	0
Schwitzen	6	4	0	2	0
Akkommodationsstörung	3	1	1	1	0
Allergie	2	0	0	1	1
Paästhesien	0	-	-	-	-
Übelkeit	0	-	-	-	-
Angst	2	2	0	0	0

Beschwerden, bei Behandlung aufgetreten	Imipramin				
	HFK	abge-klungen	verbes-sert	unver-ändert	ver-schl.
Schläfrigkeit	2	2	0	0	0
Schwäche/Erschöpfung	0	-	-	-	-
Kopfschmerzen	2	2	0	0	0
Euphorie	1	0	0	1	0
Erregung	2	2	0	0	0
Tremor	3	2	0	0	1
Kollaps	1	1	0	0	0
Tachykardie	2	2	0	0	0
Nase verstopft	1	1	0	0	0
Mundtrockenheit	5	2	2	1	0
Schwitzen	3	3	0	0	0
Akkommodationsstörung	4	3	0	1	0
Allergie	1	0	0	1	0
Parästhesien	1	1	0	0	0
Übelkeit	1	0	0	1	0
Angst	3	2	0	0	1

3. Klinische und klinisch - chemische Verträglichkeitsprüfung (n = 54)

3.1. Blutdruck, Pulsfrequenz:

Sowohl unter WA 335 als auch unter Imipramin sank der diastolische Blutdruck (sitzend gemessen) innerhalb der jeweiligen Gruppe (WA 335 und Imipramin) statistisch hoch signifikant ($p < 0.01$) ab. Der sastolische Blutdruck sank unter Imipramin signifikant ($p < 0.1$), unter WA 335 war die Veränderung des RR syst. nicht signifikant ($p > 0.1$).

Vergleicht man die beiden Behandlungsgruppen untereinander (Varianzanalyse über die Differenzen 28.-0. Tag), so ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

	WA 335	Imipramin	Mittelwerts-Diff. 28.-0. Tag P
RR syst.	NS	$p < 0.1$	NS
RR diast.	$p < 0.01$	$p < 0.01$	NS

Die Pulsfrequenz änderte sich sowohl in den einzelnen Behandlungsgruppen als auch im Vergleich der beiden Medikamente untereinander nirgends signifikant (siehe Anhang IV, 3.5).

3.2. Klinisch - chemische Untersuchungen:
Das Gesamt - Cholesterin sank jeweils innerhalb der beiden Therapie - Gruppen signifikant ($p < 0.01$ bei WA 335, $p < 0.05$ bei Imipramin).
Das Gesamt - Bilirubin sank nur unter Imipramin signifikant ($p < 0.05$).
Ansonsten ergaben sich in den beiden Gruppen, wie auch im Vergleich, bei keinem Parameter signifikante Unterschiede (siehe Anhang IV, 3.5).

3.3. Im Blutbild zeigten sich sowohl bei WA 335 als auch bei Imipramin Anstieg und Abfall der Eosinophilen bei Verwendung einer Klasseneinteilung.

	Behandlung	unverändert	erhöht	erniedrigt
Stabkernige	WA 335	23	0	0
	Imipramin	21	0	1
Eosinophile	WA 335	15	6	2
	Imipramin	12	8	2
Basophile	WA 335	23	0	0
	Imipramin	21	1	0
Monozyten	WA 335	22	0	1
	Imipramin	19	2	1
Sonstige	WA 335	23	0	0
	Imipramin	22	0	0

Klasseneinteilung zum vorherigen Differentialblutbild:

Stabkernige	0 - 5	6 - 15	> 15
Eosinophile	0 - 2	3 - 7	> 7
Basophile	0 - 1	2 - 5	> 5
Monozyten	0 - 6	7 - 15	> 15
Sonstige	0	1 - 2	> 2

Bemerkung: Abbruchpatienten sind nicht mit einbezogen.

Eine Erklärung läßt sich dafür noch nicht finden.

3.4. Urinstatus:

Der Urinstatus veränderte sich sowohl unter der Therapie mit WA 335 als auch unter Imipramin häufig. Es kamen sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen vor. Besonders Leukozyten-, Epithelien- und Bakterien - Zahl - Veränderungen traten bei mehr als der Hälfte der Patienten auf. Die anderen Parameter waren seltener und insgesamt unauffällig verändert. Auch im Vergleich der beiden Therapiegruppen waren die Veränderungen so wenig unterschiedlich, daß ihnen keine Aussagekraft zuerkannt werden kann.

Urinstatus

	Behandlung	verbessert	unverändert	verschlecht.
Urin-Eiweiß	WA 335	1	18	4
	Imipramin	1	18	2
Urin-Zucker	WA 335	0	23	0
	Imipramin	0	20	1
Urobilinogen	WA 335	2	21	0
	Imipramin	2	18	1
Erythrozyten Urin	WA 335	3	19	1
	Imipramin	4	15	2
Leukozyten Urin	WA 335	4	8	11
	Imipramin	8	11	2
Epithel	WA 335	7	7	9
	Imipramin	6	9	6

Urinstatus (Fortsetzung)

	Behandlung	verbes-sert	unver-ändert	ver-schlecht.
Zylinder	WA 335	2	21	0
	Imipramin	1	20	0
Bakterien	WA 335	4	11	8
	Imipramin	7	10	4

Abbruchpatienten nicht mit einbezogen.

Bei Patientin 14 (Imipramin) aus Prüfung 1 können bei Kontrolle am 28. Tag keine Werte erhoben werden (Grund: Menses).

3.5. Anhang

Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

Beurteilungskriterium	Vergleich innerhalb Behandlung t - Test für verbundene Stichproben	
	WA 335	Imipramin
Hämoglobin	NS	NS
Erythrozyten	NS	NS
Leukozyten	NS	NS
Segmentkernige	NS	NS
Lymphozyten	NS	NS
RR syst. Sitzen	NS	$p < 0.1$
RR diast. Sitzen	$p < 0.01$	$p < 0.01$
Pulsfrequenz/Min.	NS	NS
SGOT : Normbereich		
vor 22.12.76	NS	NS
nach 22.12.76	NS	NS
SGPT : Normbereich		
vor 22.12.76	NS	NS
nach 22.12.76	NS	NS
Alk. Phosphatase Normbereich		
vor 22.12.76	NS	NS
nach 22.12.76	NS	NS
Ges. Bilirubin	NS	$p < 0.05$
Ges.Cholesterin	$p < 0.01$	$p < 0.05$
Kreatinin	NS	NS

Beurteilungskriterium	Vergleich zwischen Behandlungsgruppen Varianzanalyse über Differenzen 28.-0. Tag		
	Mittelwertsdiff. 28.-0. Tag		P
	WA 335	Imipramin	
Hämoglobin	-0.1	-0.2	NS
Erythrozyten	0.0	-0.1	NS
Leukozyten	0.3	-0.2	NS
Segmentkernige	-1	-2	NS
Lymphozyten	1	2	NS
RR syst. Sitzen	-2	-8	NS
RR diast. Sitzen	-8	-12	NS
Pulsfrequenz/Min.	-2	1	NS
SGOT : Normbereich			
vor 22.12.76	0	1	NS
nach 22.12.76	0	-3	NS
SGPT : Normbereich			
vor 22.12.76	3	0	NS
nach 22.12.76	-1	-7	NS
Alk. Phosphatase Normbereich			
vor 22.12.76	2	-1	NS
nach 22.12.76	-2	6	NS
Ges. Bilirubin	-0.02	-0.12	NS
Ges. Cholesterin	27	25	NS
Kreatinin	-0.1	0.0	NS

4. Abbrüche

4.1. Bei endogener Depression (n = 24) :

4.1.1. Unter WA 335 erfolgten 2 Abbrüche:

- Patient 6: wegen ungenügender Wirkung nach 15 Tagen, dabei keine Dosissteigerung auf 3 x 2 mg!
- Patient 10: nach 2 Tagen Verwirrtheit, Unruhe, - ohne psychoorganisches Syndrom - , 2 Tage danach normalisiert. - Der Patient wurde ohne Auswaschphase von Truxal auf WA 335 umgestellt.

4.1.2. Unter Imipramin erfolgten 3 Abbrüche:
- Patient 2: am 17. Tag der Therapie wegen Verwirrtheit
- Patient 9: nach 22 Tagen wegen ungenügender Wirkung
- Patient 11: nach 7 Tagen psychotische Provokation + Verwirrtheit + Agitiertheit.

4.2. Bei reaktiver Depression (n = 30) :

4.2.1. Unter WA 335 - Therapie erfolgten 2 Abbrüche.
- Patient 13: nach 21 Tagen Therapie wegen Symptomprovokation: Wahnstimmung, Halluzinationen (vermutlich latente Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis), durch Neuroleptika danach gebessert.
- Patient 22: nach 21 Tagen wegen Allergie. Nach Auftreten von Juckreiz Dosisreduktion auf 3 x tgl.1, 2 Tage darauf Abruch. - Zuvor sehr gute Remission einer schweren Depression.

4.2.2. Unter Imipramin erfolgten 2 Abbrüche.
- Patient 1: nach 14 Tagen aus nicht - medizinischen Gründen (Patient verließ die Klinik).
- Patient 4: nach 23 Tagen wegen ungenügender Wirkung.

V DISKUSSION

1. Wirkungsprüfung

1.1. Der Wirkungsnachweis (Scoreabfall) läßt sich für WA 335 sowohl im Hamilton - Test als auch im Zerssen - Befindlichkeitsbogen auf einem hohen Signifikanzniveau erbringen. In der Gruppe der reaktiven Depressionen sind die Niveaus für Testsubstanz und Kontrollsubstanz gleich, bezüglich der Gruppe der endogenen Depressionen schneidet

WA 335 sowohl im Zerssen- und im Hamilton - Gesamt - Test besser ab, als auch bei der statistischen Auswertung der Hamilton - Faktoren Angst/Somatisierung, Wahrnehmungsstörung und Schlafstörungen. Die Ergebnisse der endogenen Gruppe sollte man höher bewerten, da die Heilung einer reaktiven Depression von mehreren Faktoren (Arzneimittel und psychosozialen Variablen) abhängig ist. -

Für Imipramin läßt sich in der Gruppe der endogenen Depressionen mit dem Zerssen - Test kein signifikanter Scoreabfall nachweisen. Auch Matussek (15) hat hier in seiner Untersuchung eine geringere Anzahl von Besserungen (51% vrs 57% unter WA 335 - Therapie). Es ist denkbar, daß die "subjektive Befindlichkeit", die laut Autor der Patient im BS/BS' wiedergibt, unter WA 335 schneller und besser angehoben wird und eine Sedation prompter eintritt als unter Imipramin. Dieses Ergebnis kann aber auch als durch die relativ kleine Versuchspersonenzahl bedingt angesehen werden, da in der Gesamtstudie (Floru,(05)) mit 118 Patienten der Scoreabfall aller Tests bei beiden Substanzen $p < 0.001$ ist.

1.2. Der zweigipflige wellenförmige Verlauf der Kurve bei endogener Depression im Hamilton- und im Zerssen - Test (siehe IV, 1.1.1. und 1.1.3.) überrascht. Er kann als stichprobenabhängiges Artefakt gesehen werden. Auch als methodischer Fehler ist dieser Verlauf aufgrund der nicht gleichmäßigen zeitlichen Intervalle zwischen den beiden Testverfahren erklärbar. - Das Auftreten in beiden Tests kann man jedoch einmal als Beweis einer hohen Korrelation zwischen Hamilton- und Zerssen - Test ansehen, zum anderen spricht es für die Zuverlässigkeit der Testdurchführung.

1.3. Den steilen Abfall beider Skalen in den ersten Therapietagen, den schon Kaumeier (11) und Matussek (15) in ihren Untersuchungen feststellten und densie nicht schlüssig erklären konnten, möchte ich als "Klinikeffekt" bezeichnen. Bedingt durch Verlegung auf offene Stationen und das Geborgenheitsgefühl, das eine Klinik bietet, kann in den ersten Tagen eine relative Besserung der Depression eintreten.
Der steile Scoreabfall liegt beim Hamilton für beide Medikamente in den ersten 5 Tagen, beim Zerssen jeweils in den ersten 3 Tagen; diese Differenz von 2 Tagen scheint durch die zeitlich nicht synchrone und nicht gleich häufige Anwendung der beiden Tests (Hamilton: 0., 1., 3., 5. Tag; Zerssen: 0., 3., 6. Tag) bedingt, also ein methodischer Fehler.

1.4. WA 335 beeinflußt besser solch charakteristische Symptome wie Schwäche/Erschöpfung, Kopfschmerz, Agitation, Deprimiertheit. Floru (05) wies schon in diesem Zusammenhang auf die gute Verwendbarkeit von WA 335 bei involutiven Depressionen hin. - Daß in der reaktiven Gruppe keine Wirkungsunterschiede zwischen WA 335 und Imipramin nachweisbar sind, überrascht nicht. Man könnte damit die These stützen, daß reaktive Depressionen geringer auf Antidepressiva ansprechen.

2. Verträglichkeitsprüfung

2.1. Sowohl in der Gruppe der endogenen als auch der reaktiven Depressionen traten unter WA 335 anticholinerge Nebenwirkungen auf, aber geringere als unter Imipramin - Therapie. Nach diesem statistisch - deskriptiven Ergebnis kann WA 335 unter die gering anticholinergen Antidepressiva eingereiht werden.

In der Gruppe der endogenen Depressionen waren anticholinerge und vegetative Nebenwirkungen unter WA 335 geringer: Ein Hinweis auf die bessere Verträglichkeit dieses neuen Thymoleptikums. Die hohe Rate von Symptombefreiungen von der Nebenwirkung der Mundtrockenheit unter WA 335 - Therapie spricht ebenfalls für eine zumindest im Verlauf der Therapie weniger in Erscheinung tretende anticholinerge Wirkung.

2.2. Der Blutdruckabfall entspricht in der Teilstudie dem Ergebnis der Gesamtuntersuchung von Floru (05), außer beim diastolischen Blutdruck unter WA 335 - Therapie: Meine Untersuchung $p < 0.01$, Gesamtstudie $p < 0.1$ - ein für eine Interpretation zu geringer Unterschied. Der Behandlungsgruppenvergleich ergab beim systolischen RR einen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$), in der Gesamtstudie jedoch keine Signifikanz.

2.3. Die Häufigkeit der Veränderungen der Leukozytenzahl und das Auftreten von Epithelien ist leicht erklärbar, wenn man bedenkt, daß das Patientenklientel fast zu 100% aus Frauen bestand und kein steriler Katheterurin untersucht wurde. Letzterer Grund mag auch für die hohe Zahl an bakterienhaltigem Harn gelten. Daß diese Veränderungen sowohl unter WA 335 als auch unter Imipramin annähernd gleich häufig auftraten, unterstützt noch obige Interpretation der Befunde.

2.4. Die relativ hohe Zahl von Abbrüchen (6%) darf nicht unbedingt den Medikamenten angelastet werden, auf die sich die Abbrüche annähernd gleich verteilen. In einer Doppelblindstudie mit einem klinisch noch nicht getesteten Medikament ist größte Vorsicht angezeigt.

3. Daß sieben Dosissteigerungen bei WA 335 zu fünf guten Endbeurteilungen der Therapie führten, läßt die Überlegung aufkommen, ob diese Substanz nicht generell etwas höher dosiert werden sollte, als die vom Hersteller vorgeschlagene Basisdosis von 3 x 1 mg/die. WA 335 ist das zur Zeit niedrigst dosierte Antidepressivum. Matussek (15) betont, daß 3 mg/die auch schwere Depressionen gut beeinflussen, doch widerspricht dies dem oben Gesagten nicht.

4. Problematisch ist der Fragebogen bezüglich der Begleiterscheinungen. Symptome, die als Nebenwirkungen des Medikaments zu betrachten sind (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen etc) werden parallel zu depressiven Symptomen wie Schlaflosigkeit, Erschöpfung, Agitation etc erfaßt. Man erreicht dadurch zwar eine statistisch saubere Datenerhebung, unbeeinflußt von einer vorhergehenden Bewertung und Kategorisierung der Symptome. Andererseits war eine anschließende Aufschlüsselung in die beiden oben genannten Kategorien zur Beurteilung des Arzneimittels unumgänglich.

5. Als Nachteil des Versuchsplans erwies sich die nicht gleichmäßige Verteilung der Tests über den Versuchszeitraum. In den ersten Tagen der Therapie war der Patient durch die Vielzahl der Tests und Untersuchungen überbeansprucht, zwischen dem 10. und 16. sowie 20. und 28. Tag war er ohne Testkontrolle.
Die zeitliche Parallelführung des Hamilton - Testes mit dem Zerssen - Test hätte einen besseren Vergleich der beiden Testergebnisse ermöglicht und den Versuchsablauf ruhiger gestaltet.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Der starke Serotonin- und Histamin - Antagonist WA 335 wurde in einer Doppelblindstudie gegen Imipramin an 24 endogenen und 30 reaktiven Depressionen auf seine antidepressive Wirksamkeit und seine Verträglichkeit an Hand von mehreren Skalen stationär getestet. Der Wirkungsnachweis - gemessen als Scoreabfall des Hamilton - Depressionstestes und des Zerssen - Befindlichkeitsbogens (BS/BS')- war bei endogener Depression auf sehr hohem und bei reaktiver Depression auf sehr hohem (Hamilton - Test) und hohem (BS/BS'-Test) Signifikanzniveau erbringbar. Beim Vergleich der beiden Substanzen ergaben sich statistisch keine signifikanten oder nur schwach signifikante Unterschiede.- Der Score des Faktors Angst/Somatisierung reduzierte sich auf einem sehr hoch signifikanten Niveau im Testverlauf der endogenen Gruppe. - WA 335 beeinflußte charakteristische Symptome der Involutionsdepression besonders gut. - Die Verträglichkeitstestung ergab keine auffälligen Befunde (keine signifikanten Unterschiede zu Imipramin) oder sie waren nicht interpretierbar (Eosinophile, Cholesterin, Urinbefund). - Der diastolische Blutdruckabfall war sowohl bei WA 335 als auch Imipramin hoch signifikant, im Vergleich der beiden Substanzen war kein signifikanter Unterschied. - Anticholinerge Nebenwirkungen waren unter WA 335 geringer, jedoch nicht statistisch signifikant.

VII ANHANG

1	Begleiterscheinungen	69
2	Labor (Blut, Kreislauf)	70
3	Labor (Serum, Urin)	71
4	Endogene Depression	
	Hamilton - Gesamt	72
	BS/BS' - Gesamt	72
5	Reaktive Depression	
	Hamilton - Gesamt	73
	BS/BS' - Gesamt	73
6	Endogene Depression	
	Hamilton - Faktoren	74
7	Reaktive Depression	
	Hamilton - Faktoren	76

thomae 4S096-05

Pat.-Nr. [ ][ ][ ]

1 N 1 5 25
5 2 0 5
9 [ ][ ][ ][ ][ ]

Begleiterscheinungen

Schweregrad	Dauer
0 = Symptom fehlt	1 = einmalig
1 = leicht	2 = 2 – 4 Tage
2 = mäßig	3 = 5 – 10 Tage
3 = stark	4 = > 10 Tage

15 2 8

28. Tag

Datum [ ][ ][ ][ ][ ][ ]

Subjektive Symptome	Schwere-grad	Dauer
Schläfrigkeit	17	
Schlaflosigkeit	19	
Schwäche, Erschöpfung	21	
Schwindel (subj.)	23	
Kopfschmerzen	25	
Hautjucken	27	
Andere, welche	29	

Psychische Störungen		
Euphorie	31	
Erregung	33	
Agitation	35	
Abstumpfung	37	
Deprimiertheit	39	
Verwirrung	41	
Halluzinationen	43	
Andere, welche	45	

Neurologische Störungen		
Tremor	47	
Rigor	49	
Muskeltonusstörungen (auch Schluckbeschwerden)	51	
Konvulsionen	53	
Akathisie	55	
Andere, welche	57	

Veget. Nervensystem		
Kollaps	59	
Tachykardie	61	
Nase verstopft	63	
Mundtrockenheit	65	
vermehrter Speichelfluß	67	
Schwitzen	69	
Akkommodationsstörungen	71	
Andere, welche	73	

Datum: _____ Unterschrift: _____

60206

Thomae 4S096-05

Pat.-Nr.

N 1 3 29

2 0 5

Labor

	2 8	Stellungnahme zu auffälligen Veränderungen gegenüber Ausgangsbefunden
	28. Tag	
Datum		
Hämoglobin g/100 ml³		
Erythrozyten Mio./mm³		
Leukozyten Tsd./mm³		
Diff. Blutbild % Stabkernige		
Segmentkernige		
Eosinophile		
Basophile		
Monozyten		
Lymphozyten		
Sonstige		
welche?		
Beurteilung: Diff. Blutbild 1 = normal 2 = pathol.		
worin?		
Blutdruck im Sitzen		
Pulsfrequenz/Min.		

Datum: ______________ Unterschrift: ______________ 70

60206

Thomae 4S096-05

Pat.-Nr. 1 N 1 4 30

5 2 0 5

9

Labor

		15 2 8	
		28. Tag	Stellungnahme zu auffälligen Veränderungen gegenüber Ausgangsbefunden
Datum		17	
SGOT		23	
SGPT		26	
Alk. Phosphatase		29	
Ges. Bilirubin		32	
Ges. Cholesterin		35	
Kreatinin		39	
Urin-Eiweiß	0 = negativ 1 = schwach 2 = mittel 3 = stark	41	
Urin-Zucker		42	
Urobilinogen	1 = normal 2 = erhöht	43	
Urin Sediment Erythrozyten	0 = <3 1 = 3 – 5 2 = 6 – 40 3 = >40	44	
Leukozyten		45	
Epithel	0 = keine 1 = vereinzelt 2 = vermehrt 3 = viele	46	
Zylinder		47	
Bakterien		48	
sonstige			

Datum: ____________ Unterschrift: ____________ 71

60206

BEH.	TAG	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
HAMILTON-GES.									
1	0	10	26	6	25	19	38	60.0	
	1	10	24	5	25	16	33	55.5	
	3	10	22	7	23	12	34	48.0	
	5	10	22	7	20	15	36	49.5	
	10	10	16	8	17	2	26	37.0	
	20	10	11	7	12	1	19	16.0	
	28	10	9	7	8	1	18	14.0	<.001
2	0	9	24	6	25	16	33	48.0	
	1	9	24	5	26	15	30	49.0	
	3	9	22	6	22	11	29	46.5	
	5	9	16	5	18	6	21	27.5	
	10	9	16	8	14	4	30	31.0	
	20	9	16	8	17	2	27	31.0	
	28	9	12	8	13	3	28	19.0	<.01
BS/BS'-GESAMT									
1	0	10	41	10	43	25	55	59.0	
	1	10	40	14	45	7	51	59.0	
	3	10	35	9	37	14	49	43.5	
	5	10	35	12	37	11	54	45.0	
	10	10	27	16	29	5	50	33.5	
	20	10	24	15	28	1	45	24.0	
	28	10	19	16	15	1	44	16.0	<.001
2	0	8	38	20	47	4	54	39.0	
	1	8	37	16	44	12	52	41.0	
	3	8	33	15	34	7	53	26.5	
	5	8	32	18	32	8	54	34.5	
	10	8	33	18	35	7	56	34.0	
	20	8	31	15	38	8	52	28.5	
	28	8	24	21	22	0	56	20.5	>.10

BEH. .	TAG	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
HAMILTON-GES.									
1	0	13	22	5	21	13	30	78.5	
	1	13	21	5	21	10	31	78.5	
	3	13	17	4	17	11	25	58.0	
	5	13	14	4	13	6	20	41.0	
	10	13	16	6	15	4	27	48.5	
	20	13	12	6	11	4	22	38.5	
	28	13	9	6	8	0	22	21.0	<.001
2	0	13	26	4	26	20	33	82.5	
	1	13	24	5	24	15	35	72.5	
	3	13	23	6	23	15	31	70.0	
	5	13	18	6	19	9	26	47.5	
	10	13	14	7	15	2	27	39.0	
	20	13	10	6	9	1	21	28.0	
	28	13	8	8	5	0	22	24.5	<.001
BS/BS'-GESAMT									
1	0	12	39	10	42	19	48	71.5	
	1	12	31	12	36	13	46	56.5	
	3	12	31	13	39	9	48	46.5	
	5	12	27	11	32	7	40	35.5	
	10	12	30	11	29	6	46	49.5	
	20	12	26	13	30	4	46	41.0	
	28	12	23	14	26	1	46	35.5	<.01
2	0	12	38	9	39	26	52	70.5	
	1	12	35	13	37	17	52	66.5	
	3	12	30	12	34	7	48	51.5	
	5	12	29	15	31	2	50	47.5	
	10	12	27	15	32	4	45	39.5	
	20	12	21	13	23	2	39	33.5	
	28	12	18	15	17	2	51	27.0	<.001

BEH.	NI	0.TAG MDN	MAX-MIN	28.TAG MDN	MAX-MIN	DIFFERENZ MDN	MAX-MIN	% AEND.	P(WK)
HAMILTON - FAKTOR ANGST / SOMATIS.									
1	10	1.5	1.0	0.5	1.7	-1.1	2.0	-73	
2	9	1.3	0.9	0.7	1.9	-0.7	2.4	-56	
						P(U)	NS		
HAMILTON - FAKTOR WAHRNEHM.-STOERUNG									
1	10	0.7	2.2	0.0	0.5	-0.7	2.2	-100	
2	8	0.8	0.8	0.2	0.7	-0.8	1.3	-100	
						P(U)	NS		
HAMILTON - FAKTOR HEMMUNG									
1	10	1.8	1.7	0.0	1.8	-1.5	1.3	-83	
2	8	1.8	2.5	0.3	1.8	-1.0	2.5	-56	
						P(U)	NS		
HAMILTON - FAKTOR SCHLAFSTOERUNG									
1	9	1.7	1.3	0.9	2.0	-0.9	2.7	-50	
2	9	1.5	1.7	0.4	1.7	-0.5	2.1	-33	
						P(U)	NS		

BEH.	NI	0.TAG MDN	0.TAG MAX-MIN	10.TAG MDN	10.TAG MAX-MIN	DIFFERENZ MDN	DIFFERENZ MAX-MIN	% AEND.	P(WK)
HAMILTON - FAKTOR ANGST / SOMATIS.									
1	11	1.5	1.0	1.1	1.8	-0.7	2.2	-47	
2	11	1.3	0.9	0.9	1.6	-0.3	2.1	-20	
						P(U)	<.10		
HAMILTON - FAKTOR WAHRNEHM.-STOERUNG									
1	11	0.7	2.2	0.3	1.0	-0.8	1.7	-107	
2	11	0.8	1.3	0.3	1.8	-0.4	1.5	-44	
						P(U)	NS		
HAMILTON - FAKTOR HEMMUNG									
1	11	1.9	2.0	1.0	2.8	-0.7	1.5	-34	
2	11	1.9	2.8	0.9	1.8	-1.0	2.8	-53	
						P(U)	NS		
HAMILTON - FAKTOR SCHLAFSTOERUNG									
1	11	1.5	1.7	1.4	2.0	-0.2	2.7	-10	
2	11	1.2	2.0	0.9	2.0	-0.4	1.7	-30	
						P(U)	NS		

BEH.	TAG	NI	MW	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
ANGST/SOMATIS.									
1	0	12	1.4	0.6	1.2	0.7	2.5	63.5	
	1	12	1.3	0.5	1.3	0.7	2.5	66.5	
	3	12	1.1	0.4	1.0	0.5	1.8	57.0	
	5	12	0.9	0.5	0.8	0.3	1.8	40.5	
	10	12	1.0	0.5	0.9	0.2	1.7	42.0	
	20	12	0.8	0.5	0.8	0.3	1.7	41.5	
	28	12	0.6	0.4	0.6	0.0	1.7	25.0	<.001
2	0	12	1.5	0.4	1.5	0.7	2.2	70.0	
	1	12	1.4	0.4	1.4	0.7	2.0	63.5	
	3	12	1.4	0.6	1.5	0.3	2.2	65.0	
	5	12	1.1	0.5	1.2	0.5	2.0	46.0	
	10	12	0.9	0.4	0.7	0.2	1.8	41.0	
	20	12	0.5	0.3	0.5	0.0	1.2	23.0	
	28	12	0.5	0.5	0.3	0.0	1.2	27.5	<.001
WAHRN.-STOERG.									
1	0	13	0.8	0.4	0.7	0.2	1.7	74.5	
	1	13	0.7	0.3	0.7	0.2	1.3	75.5	
	3	13	0.4	0.3	0.5	0.0	1.0	50.0	
	5	13	0.4	0.2	0.5	0.0	0.8	49.0	
	10	13	0.4	0.3	0.3	0.2	1.2	51.5	
	20	13	0.3	0.3	0.3	0.0	0.7	37.5	
	28	13	0.1	0.1	0.2	0.0	0.3	26.0	<.001
2	0	12	1.1	0.4	1.1	0.2	1.8	73.5	
	1	12	0.8	0.4	0.7	0.2	1.7	60.0	
	3	12	0.8	0.4	0.7	0.2	1.5	65.0	
	5	12	0.6	0.4	0.5	0.2	1.2	47.5	
	10	12	0.5	0.5	0.3	0.0	1.7	44.5	
	20	12	0.2	0.2	0.2	0.0	0.7	23.0	
	28	12	0.2	0.3	0.1	0.0	0.8	22.5	<.001

BEH.	TAG	NI	MU	SD	MDN	MIN	MAX	RS	P(FR)
HEMMUNG									
1	0	13	1.3	0.5	1.3	0.5	2.3	73.0	
	1	13	1.4	0.5	1.3	0.5	2.3	76.5	
	3	13	1.1	0.5	0.8	0.3	1.8	58.0	
	5	13	0.9	0.5	0.8	0.0	1.8	45.0	
	10	13	0.9	0.5	0.8	0.3	2.0	49.5	
	20	13	0.6	0.4	0.5	0.0	1.3	36.0	
	28	13	0.4	0.5	0.3	0.0	1.5	26.0	<.001
2	0	13	1.8	0.5	1.8	0.5	2.5	73.5	
	1	13	1.8	0.7	2.0	0.8	2.8	78.5	
	3	13	1.7	0.6	2.0	0.8	2.3	69.0	
	5	13	1.3	0.6	1.3	0.5	2.0	47.5	
	10	13	1.0	0.6	1.0	0.0	2.0	33.0	
	20	13	0.8	0.5	0.8	0.0	1.8	34.0	
	28	13	0.5	0.7	0.0	0.0	2.3	28.5	<.001
SCHLAFSTOERG.									
1	0	13	1.3	0.7	1.3	0.0	2.0	58.0	
	1	13	1.3	0.6	1.7	0.3	2.0	63.0	
	3	13	1.1	0.7	1.3	0.0	2.0	51.5	
	5	13	1.1	0.7	1.3	0.0	2.0	53.0	
	10	13	1.2	0.7	1.0	0.0	2.0	54.0	
	20	13	0.9	0.7	0.7	0.0	2.0	43.0	
	28	13	0.8	0.8	0.7	0.0	2.0	41.5	>.10
2	0	13	1.4	0.6	1.7	0.0	2.0	68.0	
	1	13	1.3	0.6	1.3	0.0	2.0	62.5	
	3	13	1.3	0.6	1.0	0.0	2.0	60.5	
	5	13	1.2	0.7	1.3	0.0	2.0	58.0	
	10	13	0.9	0.7	1.0	0.0	2.0	45.5	
	20	13	0.8	0.8	0.7	0.0	2.0	36.0	
	28	13	0.7	0.7	0.7	0.0	2.0	33.5	<.01

01 Benkert, O.: Sexuelle Impotenz, Fortschr. Med. 94. Jg. (1976) Nr. 4, S. 173-174

02 Brosteanu et Floru: Untersuchung der visuell evozierten Potentiale bei depressiven Patienten, welche Danitracen erhielten (in Druck bei Intern. Psycho.-Pharmakol)

03 Castaner, J.: 9, 10-Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidylene)-9-anthrol, in Drugs of Future, Vol 1 No 6, 1976 S. 276-281

04 Engelhardt, G.: Zur Pharmakologie des 9, 10-Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyliden) -9-anthrol (WA 335), Arzneimittel-Forschung 25, 11 S.1723-1737, 1975

05 Floru, L.: Vortrag über WA 335, Welttherapiekongress der Psychiatrie, Honululu, 1977 (in Druck)

06 Haase, H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka, Schattauer-Verlag, 1977

07 Hamilton, M.: A Rating Scale for Depression, I. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1960, 23, S. 56-62

08 Heinrich, K.: Psychopharmaka in Klinik und Praxis, Thieme-Verlag, 1976

09 Hippius, H.: WA 335 - BS, Report from the West German Collaborative Reference Center for Psychotropic Drugs, Psychopharmacol. Bull. 12, 4, 1-3 (1976)

10 Kähling, J. et al.: Zentrale Wirkungen von WA 335-BS.... Arzneimittelforschung 25, 11, 1737-1744, 1975

11 Kaumeier, S. et al.: WA 335 (Danitracen): A Preliminary Evaluation of a Potential Antidepressant Compound..., Current Therapeutic Research, Vol. 21, No. 1, January 1977

12 Kerekjarto, von, M., Lienert, G.A.: Depressionsskalen als Forschungsmittel in der Psychopathologie

13 Maj, J. et al.: The Action of Compound WA 335 on the Central Nervous System, Arch. Immunol. Ther. exp. (Warsz.) 24, 205-222 (1976)

14 Maj, J. et al.: Influence of WA 335, A Factor which Blocks Serotonin Receptors on neuroleptic-induced Catalepsy, Arch. Immunol. Ther. exp. (Warsz) 24, 197-203 (1976)

15 Matussek, N. et al.: Wirkung des Anthracenderivats Danitracen (WA 335) im Vergleich zu Amitryptylin bei depressiven Patienten, Arzneim.-Forschung 26, 6, 1160-1162

16 Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1970

17 Pharmazeutische Stoffliste, Arzneibüro der ABDA

18 Saletu, B. et al.: Determination of Psychoactivityand Cerebral Bioavaiability of Danitracen (WA 335) by Quantitative Pharmaco-EEG and Psychometric Investigations, Current Therapeutic Research, Vol. 20, No. 6, December 1976

19 Schnitker, J.: Statistische Signifikanz - ein Gütezeichen, in Asta-Quartal, Heft 49, 1977

20 Sieroslawski, H.: Danitracen (WA 335), Report Okt. 1976, Fa. Dr. K. Thomae GmbH, Biberach

21 Ueberberg et al.: Animal studies on the Tolerance of 9, 10-dihydro-10(1-methyl -4-piperidylidene) -9-anthrol, Abteilung für experimentelle Pathologie der Fa. Dr. K. Thomae GmbH (12.10.76)

22 Vargaftig, B.B. et al.: Mianserin Hydrochloride, European Journal of Pharmacology, 16 (1971) S. 336-346

23 Wellhöner, H.-H.: Pharmakologie und Toxikologie, Springer-Verlag 1975

24 Zimmer, A.: Synopsis of the biochemical studies for Study Group III in Bad Kreuznach (30. Aug. 76), Abteilg. Biochemie, Dr. K. Thomae GmbH

GLIEDERUNG

I EINFÜHRUNG

1. Einleitung 2
2. Antidepressiva 2
2.1. MAO - Hemmer 2
2.2. stark anticholinerge Antidepressiva 2
2.3. schwach anticholinerge Antidepressiva 3

II WA 335 - BS

1. Biochemie und Pharmakologie 3
1.1. Struktur/Strukturvergleich 3
1.2. tierexperimentelle Ergebnisse 4
1.2.1. Pharmakokinetik 4
1. Resorption
2. Halbwertszeit
3. Verteilungsraum
4. Stoffwechsel
5. Rezeptorbindung
6. Biotransformation
1.2.2. Toxizität 5
1.2.3. Teratologie 6
1.2.4. Pharmakologische Wirkungen (Punkte 1 - 21) 6
1.2.5. Beeinflussung der Psychomotorik (Punkte 1 - 12) 7
1.3. Wirkungscharakterisierung durch 8
1.3.1. Engelhard, G. 8
1.3.2. Kähling, J. et al. 9
1.3.3. Maj et al. 9
1.3.4. Hippius, H. 10
2. Klinische Untersuchungen 10
2.1. Human - Pharmakokinetik 10
1. max. Plasmaspiegel
2. Halbwertszeit

3.Ausscheidung
2.2. EEG - Untersuchungen 10
2.2.1.Spontan - EEG 10
2.2.2.VEP 10
2.3. Psychometrische Tests 11
3. Andere Studien über WA 335 11
3.1. Matussek, N. et al. (gegen Amitriptylin) 11
3.2. Floru et al. (gegen Imipramin) 12
4. Weitere therapeutische Einsatzmöglichkeiten von WA 335 13

III VORLIEGENDE UNTERSUCHUNG

1. Ziele 14
1.1. Wirkungsnachweis 14
1.2. Verträglichkeitsprüfung auf klinische Nebenwirkungen 14
2. Datenerhebung 14
2.1. Datenerhebung der Wirkungsprüfung 14
2.1.1.Hamilton - Depressions - Skala (Gesamttest) 15
2.1.2.Hamilton - Faktoren 15
2.1.3.Befindlichkeitsskala BS/BS' 15
2.1.4.Skala der primären Symptomatik 16
2.1.5.Skala der Endbeurteilung durch den Prüfer 16
2.2. Datenerhebung der Verträglichkeitsprüfung 16
2.2.1.Begleiterscheinungsbogen 16
2.2.2.Kreislaufveränderungen 17
2.2.3.klinisch - chemische Veränderungen 17
3. Versuchsbedingungen 17
3.1. Auswahl der Patienten 17
3.2. Randomisierung 17
3.3. Ausschlußgründe 17
3.4. Abbruchgründe 18
3.5. Dosierung 18
3.6. Zusatztherapie 18

3.7. Versuchsanordnung 18
4. Patientengut 19
4.1. Endogene Depression 19
4.1.1. Beschreibung 19
4.1.2. Besonderheiten 21
1. in der WA 335 - Gruppe
2. in der Imipramin - Gruppe
4.2. Reaktive Depression 22
4.2.1. Beschreibung 22
4.2.2. Besonderheiten 23
1. in der WA 335 - Gruppe
2. in der Imipramin - Gruppe
5. Statistische Methoden 24
5.1. Skalen 24
5.2. Laborwerte 24

IV ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Wirkungsprüfung 25
1.1. Endogene Depression 25
1.1.1. Hamilton - Gesamt - Test 25
1. Scoreabfall (Friedmann - Test)
2. Graphische Darstellung
3. Vergleich der Behandlungsgruppen (U - Test)
1.1.2. Hamilton - Faktoren 28
1. Scoreabfall (Friedmann - Test)
2. Graphische Darstellung
3. Vergleich der Behandlungsgruppen (U - Test)
1.1.3. BS/BS' - Test 37
1. Scoreabfall (Friedmann - Test)
2. Graphische Darstellung
3. Vergleich der Behandlungsgruppen (U - Test)
1.1.4. Primäre Symptomatik - Skala 40
1.1.5. Endbeurteilungs - Skala 42
1.1.6. Dosis/Therapieerfolg - Beziehung 42

1.2. Reaktive Depression 43
1.2.1. Hamilton - Gesamt - Test 43
1. Scoreabfall (Friedmann - Test)
2. Graphische Darstellung
1.2.2. Hamilton - Faktoren 46
1.2.3. BS/BS' - Test 46
1. Scoreabfall (Friedmann - Test)
2. Graphische Darstellung
1.2.4. Vergleich der Behandlunggruppen (U - Test) 49
1.2.5. Primäre Symptomatik - Skala 50
1.2.6. Endbeurteilung - Skala 51
2. Ergebnisse der Verträglichkeitsprüfung durch den Begleiterscheinungsbogen 51
2.1. Endogene Depression 51
2.1.1. Veränderungen von bereits vor der Therapie vorhandenen depressiven und anderen Symptomen 51
2.1.2. Unter der Therapie aufgetretene Symptome = mögl. Nebenwirkungen 53
2.2. Reaktive Depression 54
2.2.1. Veränderungen von bereits vor der Therapie vorhandenen depressiven und anderen Symptomen 54
2.2.2. Unter der Therapie aufgetretene Symptome = mögl. Nebenwirkungen 55
3. Klinische und klinisch - chemische Verträglichkeitsprüfung 57
3.1. Blutdruck/Puls 57
3.2. Klinisch - chemische Untersuchungen 58
3.3. Blutbild 58
3.4. Urin 59
3.5. Anhang: Tabellen 60
4. Abbrüche 61
4.1. Endogene Depression 61
4.2. Reaktive Depression 62

V DISKUSSION

1. Wirkungsprüfung 62
1.1. Hamilton- und Zerssen - Test 62
1.2. Graphische Darstellung der beiden Tests 63
1.3. Steiler Abfall der Scores in den ersten Therapietagen 64
1.4. WA 335 bei Involutionsdepression 64
2. Verträglichkeitsprüfung 64
2.1. Anticholinerge und vegetative Nebenwirkungen 64
2.2. Blutdruckabfall 65
2.3. Urinstatus 65
2.4. Abbrüche 65
3. Dosissteigerungen 66
4. Begleiterscheinungsbogen 66
5. Nachteile des Versuchsplanes 66

VI ZUSAMMENFASSUNG 67

VII ANHANG 68

1 Begleiterscheinungsbogen (Text S.27)
2, 3 Laborbogen (Text S. 28)
4-8 Statistische Daten zu den Tests

VIII LITERATURVERZEICHNIS 78

IX GLIEDERUNG 80

X LEBENSLAUF 85

X LEBENSLAUF

Peter F. Donat, geboren am
9. Sept. 1949 in Duisburg als Sohn der Eheleute Dr. Friedrich-Wilhelm Donat und Josefine Donat, geb. Aps

- Besuch der Grundschule und des neusprachlich-naturwissenschaftlichen Steinbart - Gymnasiums in Duisburg

1969 - Zeugnis der Reife

1971 - Zeugnis über die Pharmazeutische Vorprüfung

seit 1972 Medizinstudium,

seit 1974 Psychologiestudium an der Universität Düsseldorf